

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED

УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ

ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

854

GASTROENTEROLOOGIA
AKTUAALSEID PROBLEEME
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
ACTUAL PROBLEMS
OF GASTROENTEROLOGY

Arstiteaduslikke töid
Труды по медицине
Studies in medicine



TARTU 1989

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893.a. VIHIK 854 ВЫПУСК ОСНОВАН В 1893.г

GASTROENTEROLOOGIA
AKTUAALSEID PROBLEEME
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
ACTUAL PROBLEMS
OF GASTROENTEROLOGY

Arstiteaduslikke töid
Труды по медицине
Studies in medicine

TARTU 1989

Redaktsioonikolleegium: V. Salupere, V. Saarma,
K. Kõrge, A. Peetsalu, H. Hanson

Vastutav toimetaja H.-I. Maaros

Редакционная коллегия: В. Салупере, В. Саарма,
К. Кирге, А. Пэетсалу, Х. Хенсон

Ответственный редактор Х.-И. Maaros

Bibliograafia. Библиография. References:

Acta et comment. Univ. Tartuensis. - 1989. - Vol.
854. - P.

Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 854. - С.



PROFESSOR KALJO VILLAKO

19. mail 1989. a. sai Eesti gastroenteroloogia *grand old man* Kaljo Villako 70-aastaseks. Juubilar on põline tartlane. Hugo Treffneri Gümnaasiumi ja Tartu Ülikooli kasvandikuna on Kaljo Villako saanud hea klassikalise üld- ja meditsiinilise hariduse. Huvide mitmekülgsus, sealhulgas humanitaarialembus ei ole teda takistanud saamast juhtivaks eriteadlaseks niivõrd tehnilistes meditsiiniharudes nagu röntgenoloogia, radioloogia või seedeelundite endoskoopia. Prof. K. Villako vahetul osalemisel ja juhtimisel on toimunud gastroenteroloogia pikk saavutusterohke areng Eestis.

Tegevröntgenoloogina jätkas K. Villako Toome Sisekliinikus dr. Lauri Valgu poolt alustatud uurimissuunda Eestis, mis seisnes gastroskoopia ja röntgenoloogilise uurimise kooskasutamise väärtustamises maohaiguste diagnostikas (kandidaadi-väitekirj 1954. a.). Selle suuna viljelena on tal olnud palju järgijaid ja õpilasi, kellest osade tööd on selles kogumikus.

Laiussianeemia patogeneesi põhjalikult käsitlev doktoritöö 1966. a. tähistas järgmist olulist etappi prof. Kaljo Villako teadustegevuses. Siit saadud ideed ja mõjustused olid kahtlemata aluseks prof. K. Villako ja tema õpilaste pikaajalisele innustumisele peensoole struktuuris ja talitluses toimuvatest nihetest, rakendati nii morfoloogilisi, biokeemilisi kui ka teisi meetodeid. Uurimistöö loogiline käik viis prof. K. Villako malabsorptsioonisündroomi juurde, selle kõige paremaks näiteks on tema tööd, mis käsitlevad piimasuhkru imendumise probleeme. Koos õpilastega on ta väga mitmest aspektist uurinud laktoosi malabsorptsiooni, sealhulgas hüpolaktaasia kultuuriloolis-geograafilist käsitust. Näib, et 70. ja 80. aastatel ühinesid õnnestunult prof. K. Villako kui teadlase uurimismetoodika ja see humanitaarhariduse foon, mille olid ette valmistanud Hugo Treffneri Gümnaasium ja Tartu Ülikool. Ja kui siia lisada prof. K. Villako noorpõlvest alanud kiindumus soome keelde ja kultuuri ning tema tutvuse algus prof. Max Siuralaga 1969. a., siis pole üldsegi üllatav, et prof. K. Villako tegevus on mainitud kümnenditel nii edukalt kulmineerunud Soome ja Eesti gastroenteroloogide ühistöö Eesti-poolse juhtijana. On igati seaduspärane, et ka siin uuriti eeskätt,

gastriidi ja hüpolaktaasia probleeme, sealhulgas epidemioloogiat, mis tunduvad selle tõttu nii Soomes kui Eestis olevat ühed paremini lahendatud meditsiiniprobleemid üldse. Ka need tööd on käesolevas kogumikus esindatud.

Gastroenteroloogia uurimistöö juhtijana Eestis on prof. K. Villako täitnud paljusid olulisi funktsioone: olnud aastakümneid ENSV Gastroenteroloogide Seltsi esimees, peagastroenteroloog ja Üleliidulise Gastroenteroloogide Seltsi juhatuse liige. 1980. a. sai ta kollektiivi liikmena gastroenteroloogia arendamise eest Nõukogude Eesti Riikliku preemia. Need ametid on prof. Kaljo Villakole muuhulgas tähendanud tihedaid kontakte gastroenteroloogidega mujalt NSV Liidust, nii ühisüritustes, oponentina esinemistes jne. Aastate jooksul on tal niiviisi tekkinud NSV Liidus häid kolleege, kelle uurimistöö suunad on prof. K. Villakole huvipakkuvad ja südamelähedased. Ka nende kolleegide töid võib leida kogumikust

Käesolev teadustööde kogumik püüab kokku võtta selle, millega prof. Kaljo Villako on aastakümneid meditsiini valdkonnas sidunud oma elu ja töö. Kuid nagu iga seesugune kogumik, jätab see lugeja teatud määral ka hätta, sest ei iseloomusta piisavalt täpselt meest, kes Eesti meditsiinile, eriti gastroenteroloogiale, on andnud nii palju. Siit võib vaid väga ligikaudselt välja lugeda prof. K. Villako erakordselt objektiivse teadusliku nõudlikkuse, sügava keelehuvi, mitmekülgse harituse ning sisemise kultuuri. Kes teda tunnevad, teavad seda. Teadku nüüd ka kõik.

Ja lõpuks, kõige olulisem, mida prof. K. Villako oma juubelipäeval võib meenutada, aga mida juba ammu on enesele teadvustanud tema rohked õpilased ja kaastöölised, - prof. Kaljo Villako on loonud Eesti gastroenteroloogia koolkonna, mille märksõnadeks on gastriit ja hüpolaktaasia.

EESTI JA SOOME GASTROENTEROLOOGIDE TEADUSKOOSTÖÖ AASTAIL 1971 - 1988

K. Villako, H.-I. Maaros

Tartu Riiklik Ülikool

Eesti ja Soome gastroenteroloogide teaduskontaktid algasid juba 60-ndatel aastatel, koostööplaani tegid 1969. a. Helsingis Kaljo Villako ja Max Siurala. See sai ametlikuks 1971. a. Tartu ja Helsingi ülikooli gastroenteroloogide teadustöö võtmisega NSVL - Soome meditsiinikoostöö programmi /15/. Hiljem liitusid koostööga Oulu ja Tampere ülikool. Koostöö teaduslikuks koordinaatoriks on Eestis olnud kogu selle aja jooksul Kaljo Villako, Soomest Max Siurala, Juhani Lehtola ja Mauri Isokoski. Töörühmadesse kaasati algusest peale spetsialiste, kes tegelesid ühiste teadusprobleemide eri aspektidega - kliinilise gastroenteroloogia esindajad, morfoloogid, immunoloogid, biokeemikud, matemaatikud. Selline koosseis, kindel uurimisplaan ja kohtumiste regulaarsus tagasid probleemide lahendamise sügavuti ning, nagu näitavad aastatepikkuse koostöö kogemused, kindlustas edu. Sellest ajast peale nüüd juba 17 aasta jooksul on teaduskontaktid kestnud ja täienenud mitmesugustes töövormides. Lisaks aastakoosolekutele avaldatakse ühisartikleid, peetakse väikeste töörühmade koosolekuid, esinetakse konverentsidel. Kõiki töörühmi üheaegselt haaravaks koostöövormiks on olnud ühised aastakoosolekud. Esimene neist toimus 1972. a. Tallinnas ning alates 1975. a. toimuvad need vaheldumisi - ühel aastal Soomes, teisel Eestis ning senini ei ole ükski neist pidamata jäänud. Esimesest koosolekust võtsid ettekannetega osa Eestist Kaljo Villako, Vello Salupere, Johan Sarv, Heidi-Ingrid Maaros, Agu Tamm, Rein Ole ja matemaatik Tiina Veldre ning Soomest Max Siurala, Matti Kekki, Mauri Isokoski, Kalle Varis, Timo Ihämäki, Juhani Lehtola. Aastate jooksul on koostöötuumik täienenud mõlemalt poolt uute teadlastega (Laine Villako, Raivo Uibo, Ivo Kuusk, Rein Tammur, Ants Peetsalu, Pentti Sipponen, Timo Sahi, Kai Krohn, Frank Laxén, Matti Härkönen, Anna-Liisa Karvonen, Heikki Arola, Seppo Niemelä). Aastakoosolek on mitmepäevane konverents paarikümne ettekandega

aasta jooksul tehtud töö tulemustest koos nende põhjaliku arutelu ning edasiste uurimisprojektide kooskõlastamisega. Lisaks põhituumikule on neil koosolekul esinenud nii Eesti kui ka Soome noorteadlasi (Tamara Vorobjova, Riina Salupere, Urmas Siigur, Margus Lember, Markku Mäki, Jaakko Antonen, Virve Wahlsted jt.), saades esinemise ja diskussiooni kogemusi ning luues omalt poolt eeldusi koostöö arenguks ning uute uuringusuundade kujunemiseks.

Koostöö tulemused on aastate jooksul avaldatud paljude ühisartiklites /1 - 14/. Seoses ühistulemuste avaldamisega laia levikuga teadusajakirjades tekkis vajadus täpselt kooskõlastatud ning võrreldavate uurimismeetodite ning nende hindamiskriteeriumide järele. Kujunes uus töövorm - väikeste rühmade kohtumised. Korduvalt on kooskõlastatud histoloogiliste hinnangute kriteeriume, vaadatud vastastikku läbi histoloogilisi preparaate (1979. a. K. Villako, M. Siurala, P. Sipponen; 1982. a. V. Salupere, H. Maaroos, P. Sipponen, M. Kekki; 1986. a. ja 1988. a. P. Sipponen, M. Kekki, K. Villako, H. Maaroos). See on loonud kõikidele uuringutele kindla, ühtselt mõistetava morfoloogilise aluse. Ühisaruteludel on ühtlustatud pepsinogeeni hindamise mitmeid aspekte, korrelatsioone morfoloogiliste muutustega maolimaskestas (1982. ja 1988. a. M. Härkönen, A. Tamm, A. Peetsalu, K. Varis; 1988. a. P. Sipponen, V. Salupere, H. Maaroos), samuti mao ja maksa immunoloogilisi uuringuid (1983. a. R. Uibo, K. Krohn, T. Vorobjova).

Mitmeid arutelusid väikestes töörühmades on peetud laktoosi imendumise uurimismeetodite ja hüpolaktaasia epidemioloogiliste uurimiste kooskõlastamiseks (1987., 1988. a. A. Tamm, M. Isokoski, T. Sahi, H. Arola, M. Lember, K. Villako).

Koostööst osa võtvail eesti teadlastel on olnud võimalik pikema- või lühemaajaseks teaduskomandeeringuiks Soome (V. Salupere, K. Villako, R. Uibo, T. Vorobjova, H. Maaroos, U. Siigur) tutvumaks Soome haiglate ja laboratooriumide tööga ning omandama koostööks vajaminevaid meetodikaid.

Koostöö on stimuleerinud Tartu teadlasi osa võtma mitmest rahvusvahelisest sümposionist ja kongressist ning ette kandma koostöö tulemusi. Nii esitas 1976. a. Euroopa gastroenteroloogide kongressil mõlema töörühma ühistulemusi K. Villako. 1980. a. Hamburgis Euroopa ja 1982. a. Stokholmis ülemaailmsel gastroenteroloogia kongressil osalesid K. Villako, A. Tamm ja R. Uibo. A. Tamm ja

U. Siigur 1984 ja H. Maaros 1986 võtsid osa Helsingis korraldatud Max Siurala nimelisest sümposiumist, R. Uibo ja T. Vorobjova 1986 rahvusvahelisest immunoloogide suvekoolist Tampere, A. Tamm 1988 rahvusvahelisest gastroenteroloogide kongressist Roomas.

K. Villako on kahel korral kutsutud oponeerima Soome - 1983. a. A.-L. Karvoneni ja 1988. a. H. Arola väitekirja, mis valmisid koostöö raames.

Koostöö algusest peale on peamiseks teadusprobleemiks olnud krooniline gastriit, maohaavand, polüpoos ning nende seos maovähiga. 1976. a. lisandus uue teemana ka hüpolaktaasia kliiniline tähendus ja epidemioloogia. Alates 1979. a. on koostöö raames uuritud maksahaiguste immunopatogeneesi mehhanisme. Teemade valiku kõrval on tähtis ka võrreldavate uurimismeetodite valik. Põhimeetodiks sai algusest peale kompleksne gastroskoopia. Morfoloogiline uuring on diagnoosi aluseks ja tänu mitmetele histo- ja immunohistokeemilistele uurimismeetoditele on võimalik täpselt hinnata maolimaskesta funktsioneerivaid rakke, düsplaasiat, antikehi jne. Kasutusele on võetud näiteks parietaal- ja gastriinirakkude antikehade määramine, gastriinirakkude värvimine PAP meetodil, peen- ja jämesooletüüpi metaplaasia eristamine maolimaskestas. 1986. a lisandus *Campylobacter pylori* ja epiteliaalsete monokloonsete antikehade uurimine histoloogilistes ja tsütoloogilistes preparaatides. Maofunktsiooni parameetritest määratakse radioimmunomeetodil gastriini koostöös ÜMPI hormonaalregulatsiooni laboriga ning pepsinogeeni koostöös Meilahti haigla biokeemiaalaboriga ja M. Samloffiga Kaliforniast. Hüpolaktaasia uurimiseks on kasutatud pidevalt täiustatud ning epidemioloogilisteks uurimisteks sobivamaks muudetud meetodeid. Galaktoosi määramiseks uriinis on kasutusele võetud Rootsi firma "Kabi Vitrumi" toodetud testribad. Määratakse laktaasi peensoolelimaskestas (L. Villako, M. Lember). Maksa immunoloogilistest uuringutest on koostöös juurutatud LSP määramine ELISA meetodil, antimoktokondriaalsete ja tuumaantikehade määramine. Kahte põhiteemat ühendab juhusliku valiku printsiip epidemioloogilistes uurimistes, mille tõttu on saadud andmeid nähtuse tegelikust esinemissagedusest, ning tulemuste matemaatiline analüüs, mida enamasti on nii Eestis kui Soomes teinud Matti Kekki. Koostöös on kindlaks tehtud gastriidi sagedus

ja tüübid populatsioonis, gastriidi dünaamika. Neist andmeist lähtuvalt koostas Matti Kekki gastriidi arengu matemaatilised mudelid /2, 6, 11, 12, 13, 14/. Selgus, et gastriidi esinemissagedus nii Eestis kui ka Soomes on ühesugune (erinevaid gastriidivorme esineb 75 %-l täiskasvanud elanikest). Aastate jooksul on progresseerunud korpusegastriit, antrumigastriit populatsioonis võib aga isegi taandareneda. Koostöö käigus on välja töötatud gastriidi klassifikatsioon, milles arvestatakse kõrvuti morfoloogiliste muutustega maolimaskestas ka immunoloogilisi näitajaid, gastriini ja pepsinogeeni taset /8, 10/. Gastriidi dünaamika matemaatilise mudeli alusel on võimalik prognoosida gastriidi kujunemist tema diagnoosimise momendil. Selgeks on saanud ka gastriidi ja maovähi vahetõde: maovähi riski suurendavad vaid kindlad gastriidivormid, eriti atroofiline antrumigastriit. Maohaavandile kaasuv krooniline gastriit on dünaamiline protsess ning haiguse jooksul progresseerub maokorpuse limaskesta atroofia. See mõjustab mao peptilist funktsiooni vähenemise suunas, väheneb ka seerumi pepsinogeen. Samasuunaliselt mõjustavad seerumi pepsinogeeni maoreseptsioon ja vagotoomia /5/. Peptilise aktiivsuse vähenemisel aga suureneb võimalus maohaavandi paranemiseks ning seda ongi tõestanud nimetatud uurimissuund. Maovähki maohaavandist aastate jooksul ei teki. Polüpoosi ja maovähi seosed tulevad arvesse vaid adenomatoossete polüüpide korral. Seda on tõestanud maopolüpoosiga haigete prospektiivse uurimise tulemused nii Eestis kui Soomes. Seega on koostöös saadud tulemused muutnud põhjalikult senist arusaamist prekantseroosidest, sellel on suur mõju praktilisele meditsiinile.

Teise teema - hüpolaktaasia - uurimisel olid Soome teadlased juba koostöö alustamisel juhtival kohal maailmas. Tartu ülikooli teadlased alustasid piimasuhkrutalumatus probleemide uurimist (esimestena NESVL-s, 1974 - 1975) hüpolaktaasia sagedusest Eesti elanikkonna hulgas. Epidemioloogilised uurimised, mis tehti Eestis maa- ja linnaelanikel, jätkusid hõimurahvastel (marid ja ingerlased) /7/, samuti Eesti piirialade rahvastikul (venelased ja setud) hüpolaktaasia kui geneetilise tunnuse tekkimise seaduspärasuste selgitamiseks. Häid tulemusi on see koostöö andnud meetodiliselt: on võetud kasutusele Rootsi meditsiinifirma "Kabi Vitrum" testribad uriini galaktoosi määramiseks, on saadud märkimisväärsed kogemused epidemioloogiliste uuri-

muste korraldamiseks (A. Tamm, M. Lember, U. Siigur, R. Tammur). On kindlaks tehtud hüpolaktaasia kliiniline roll opereeritud haigetel (maoreseksioon, vagotoomia), mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi haigetel, infarktihaigetel, polikliinikusse vaevustega pöördunud haigetel, lastel. Sellised uurimused on võimaldanud selekteerida laktoosi intolerantsust vaevuse põhjusena. Ühistöö materjal on aluseks valmivale monograafiale hüpolaktaasia probleemidest (M. Isokoski, T. Sahi, H. Arola, A. Tamm, K. Villako, H. Maaros), mis avaldatakse inglise ja vene keeles.

Maksahaiguste uurimisel on leitud, et immuunreaktsioon (eeskätt autoantikehad) maksaspetsiifiliste autoantigeenide suhtes etendab kesket osa nii eksperimentaalse autoimmuunse hepatiidi tekkes küülikutel kui ka kroonilise autoimmuunse hepatiidi puhul inimesel. Maksaraku plasmamembraani antigeenivastaste autoantikehade määramiseks on välja töötatud immunoloogiline meetod, mis on oluliseks täienduseks olemasolevatele rutiinsetele immunoloogilistele meetoditele autoimmuunsete maksahaiguste diagnoosimisel ja eriti prognoosi hindamisel /1, 9, 14/. Viimastel aastatel on koostöö põhitähelepanu pööratud maksaspetsiifiliste autoantigeenide immunokeemilisele iseloomustamisele.

Koostöö kestab, täpsem koostöö projekt on koostatud 1990. aastani. Arvestades senist sisulist koostööd moodsate meetodite rakendamisel, samuti mitmete noorte võimekate uurijate liitumist koostöösse nii siin- kui ka sealpool Soome lahte, on suur tõenäosus arvata, et loodud teadussild püsib ning tugevneb veelgi.

KIRJANDUS

1. Helin H., Uibo R., Paronen I., Krohn K. Immunochemical localisation of human liver specific protein using rabbit antisera and the avidin-biotin complex technique // Clin. Exp. Immunol. - 1985. - Vol. 59. - P. 371-376.
2. Kekki M., Villako K., Tamm A., Siurala M. Dynamics of antral and fundal gastritis in an Estonian rural population sample // Scand. J. Gastroent. - 1977. - Vol. 12. - P. 321-324.

3. Maaroos H.I., Salupere V., Uibo R., Kekki M., Sipponen P. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients // Scand. J. Gastroent. - 1985. - Vol. 20. - P. 198-204.
4. Maaroos H.I., Sipponen P., Salupere V., Kekki M., Samloff I.M., Siurala M. Progression of body gastritis in patients with angular or high gastric ulcer: A study based on relationship between histology, serum pepsinogens and length of disease history. (Trükis.)
5. Peetsalu A., Tamm A., Härkönen M., Varis K., Karonen S.L., Väli T., Villako K. Changes of serum pepsinogen I level in patients with peptic ulcer after different gastric operations (Trükis.)
6. Siurala M., Villako K., Ihamäki T., Kekki M., Lehtola J., Sipponen P., Varis K. Atrophic gastritis: Its genetic and dynamic behaviour and its relations to gastric carcinoma and pernicious anemia // Pathophysiology of carcinogenesis in digestive organs / Ed. by E. Farber. - Baltimore: Univ. of Tokyo / Univ. Park Press, 1977. - P. 135-150.
7. Tamm A., Lember M., Siigur U., Vija M., Arola H., Isokoski M. Prevalence of lactose malabsorption (LM) in adult Mari population // XI scientific meeting of the int. Epidemiological Association 8-13 Aug. 1987. - Helsinki Finland.
8. Tamm A., Villako K., Härkönen K., Karonen S.L. Serum pepsinogen I and the state of gastric mucosa in a Estonian population sample // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Vol. 19. - P. 1091-1094.
9. Uibo R., Krohn K. Demonstration of gastric cell autoantibodies in antral gastritis with avidin-biotin complex antibody technique // Clin. Exp. Immun. - 1984. - Vol. 58. - P. 341-347.
10. Uibo R., Krohn K., Villako K., Tammur R., Tamm A. The relationship of parietal cell gastritis cell and thyroid autoantibodies to the state of the gastric mucosa in a population sample // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Vol. 19. - P. 1075-1080.

11. Villako K., Kekki M., Tamm A., Savisaar E.
Development and progression of chronic
gastritis in the antrum and body mucosa
results of longterm follow-up examinations
// Ann. Clin. Res. - 1986. - Vol. 18. - P.
121-123.
12. Villako K., Kekki M., Tamm A., Savisaar E.,
Siurala M., Ruttas M. Antral and fundal
gastritis in a randimly selected population
sample // Current views in gastroenterology
/ Ed. by Varrò, G. A. Balint. - 1977. - Vol.
1. - P. 557-562.
13. Villako K., Kekki M., Tamm A., Tammur R.,
Savisaar E., Viirsalu V., Sipponen P.
Epidemiology and dynamics of gastritis in a
representative sample of an Estonian urban
population // Scand. J. Gastroent. - 1982.
- Vol. 17. - P. 601-607.
14. Уйбо Р.М., Крун К.Ю.Э. Определение антител к
специфическому мембранному липопротеиду пе-
чени // Иммунология, 1982, 4, 80-82.
15. Виллако К.П., Тамм А.О., О сотрудничестве
гастроэнтерологов Тартуского и Хельсинкс-
кого, Оулуского, Тампереского университе-
тов за 1971-1984 гг. // О развитии медици-
ны и физкультуры в Тартуском государствен-
ном университете: Вопр. истории Тартуского
университета XVIII, 1985, 18-26.

SCIENTIFIC COOPERATION BETWEEN TARTU STATE UNIVERSITY AND THE FINNISH TEAM OF GASTROENTEROLOGY

J. Lehtola, M. Siurala

Oulu University, Helsinki University

Scientific cooperation in gastroenterology was begun in 1972, when the project of collaboration planned by K. Villako from Tartu State University and M. Siurala from the University Central Hospital of Helsinki was accepted and signed by the Ministry of Health of the USSR and the National Board for Health of Finland. The practice and scientific results of the cooperation were extensively reviewed by M. Siurala in 1982. The new plan of scientific cooperation was accepted in 1982 to be carried out by Tartu State University and the University Central Hospital of Oulu, which has been the formal cooperative institute of the Finnish gastroenterological team since 1979. The cooperation has continued along the previously established lines, but, some new approaches have also been introduced. The University of Tampere is currently participating in extensive collaboration under the leadership of M. Isokoski and L. Krohn. The main topics are hypolactasia and gastroenterological immunology.

The relationship between atrophic gastritis (AG), intestinal metaplasia (IM) and gastric carcinoma (GC) has been further evaluated and the close relationship of gastric changes with the intestinal type of GC has been confirmed using dynamic mathematical approaches. In addition, the risk of GC at different stages of gastritis has been calculated, and it has been shown that the risk of developing GC is significantly increased only at the final stages of antral and body gastritis: the increase was 20-fold in severe antral AG and 4-fold in severe body AG compared with the risk in normal subjects. In combined antral body AG the risk is a multiplicand of the respective risks. In accordance with these findings, we have found a highly significantly increased prevalence of severe antral and body AG in some conditions often considered to carry an increased risk of GC, such as first degree relatives of GC patients and

chronic proximally situated gastric ulcers.

The cooperative studies on the relationship between polyps and AG and cancer have been continued. In follow-up studies performed by Laxen and confirmed by cross-sectional data, a distinct relationship was demonstrated between AG of the body and polyps and gastric cancer.

The relationship between ulcer and gastritis has also been studied. Maarsoos et al. showed a rapid progression of body gastritis in a proximally situated gastric ulcer: gastritis may be predisposed to the development of ulcer, but its progression in the body may facilitate the healing and prevent the relapses of gastric ulcer.

Superficial gastric erosions were studied by A.-L. Karvonen et al. They demonstrated that prepyloric erosions on the prominent fold make up an entity with several connections to duodenal ulcer disease. The erosions are chronic, and the patients have a high acid secretion capacity. In a dynamic study the mucosa of the antrum and body behaves like in duodenal ulcer patients. Duodenogastric reflux is associated with superficial inflammatory changes in the gastric mucosa, as shown by S. Niemelä et al. In the studies on campylobacter pylori they observed a marked correlation between the quantity of spiral bacteria (CP) and chronic antral gastritis. However, the causal relationship between bacteria and mucosal changes still remains to be proved. The relationship of duodenogastric reflux and CP is under study.

On the basis of our results, we summarized the practical conclusions derived from our long and close cooperation and submitted them to the appropriate officials of the cooperating countries.

REFERENCES

- Siurala M. // Ann. Clin. Res. - 1981. - Vol. 13. - P. 109-110.
- Sipponen P. et al. // Cancer. - 1986. - Vol. 52. - P. 1062-1068.
- Sipponen P. et al. // Brit. J. Cancer. - 1984. - Vol. 49. - P. 521-530.
- Kekki P. et al. // Acta Path. et Microbiol. Scand. - In Press.
- Kekki P. et al. To be published.

- Laxen F. // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Suppl.
Maaroos et al. // Scand. J. Gastroent. - 1985. -
Vol. 20. - P. 198-204.
Karvonen A.-L. et al. // Scand. J. Gastroent. -
1987. - Vol. 22. - P. 1095-1101.
Niemelä S. et al. // Scand. J. Gastroent. - 1987.
- Vol. 22. - P. 349-354.
Karttunen T. et al. // Scand. J. Gastroent. - 1987.
- Vol. 22. - P. 478-486.

KROONILISE MAOHAAVANDI VÄHIEELSUSE KONTSEPTSIOONIST

V. Salupere

Tartu Riiklik Ülikool

Üsna üldtuntud on seisukoht, mille järgi krooniline maohaavand loetakse üheks maovähieelsetest haigustest /4, 8/. Ent samal ajal ei ole üheselt selge vähiriski aste - see, kui sageli tegelikult maovähk ürgneb eelnevast peptilisest haavandist. Arvamusi on mitmesuguseid. Kuigi mõned autorid, nagu V. Rätsep /18/ või R. A. Mountford kaasautoritega /16/ leiavad maohaavandi grupis vähi väga sageli, ometi on kirjanduses domineerivaim maohaavandi 1 - 5% pahaloostumise sagedus /5, 14, 20/. Prospektiivsete uuringute põhjal kaheldakse üldse niisuguse otsese seose võimalikkuses /11, 12, 27/.

Seega on tekkinud praktiline vajadus määratleda võimalikult täpsemalt maohaavandi vähirisk ja kui see osutub näiteks väheoluliseks, siis tõstatada küsimus nende haigete pikaaegse jälgimise mitte-vajalikkusest. Niigi nappivaid meditsiinivahendeid asjatult kulutada pole eriti tark tegu.

Kõnesolevas töigas selgusele jõudmiseks pakub maohaavandahaigete prospektiivse uurimise kõrval teatud võimalusi haavandi matriksi premaliignsete muutuste, eriti sooletüüpi metaplaasia erineva diferentseerumisastmega vormide ja düsplaasia astmete kindlakstegemine. Uuringute selline suunitlus lähtub eeldusest, et maolimaskestas prekantseroosseks muutuseks loetakse kloonitüüpi metaplaasia ja epiteliaalse düsplaasia rasked vormid /21, 22/.

Materjal ja metoodika

Koos kaasautoritega uurisime 1973 - 1982.a. prospektiivselt 112 healoomulise maohaavandi haiget, tehes seda muuhulgas aspektist leida maovähi tegelik sagedus aastaid kestnud jälgimisperioodi jooksul. Mainitud haigetegrupi juhuslikustatud valiku ja dünaamilise uurimise metoodikat oleme piisava üksikasjalikkusega kättesaadavates kirjandusallikates kirjeldanud /13, 19/.

Teine osa selle töö materjalist pärineb 100 valikuta võetud haige maokorpuse haavandi valli proovitükkidest (2 - 5 tükki haige kohta). Parafiini sisestatud biopsiatükkidest valmistati hematoksüliini ja eosiiniga värvitud lõigud, milles hinnati epiteeli düsplaasia olemasolu ja astet, samuti sooletüüpi metaplaasia erinevaid tüüpe. Düsplaasia diagnoosimisel kasutati E. Grundmanni ja W. Schlake /7/, B. C. Morsoni ja kaasautorite /15/, T. Nagayo /17/, C. Thomase ja W. Oehlerti /23/ kriteeriume rakulise atüpsismi, epiteeli abnormse diferentseerumise ja limaskestast ehituse desorganiseerituse kohta. Düsplaasia jaotati E. Grundmanni ja W. Schlake /7/ järgi kolmeks raskusastmeks. I astme (kerge) düsplaasia puhul on foveoolid tavalisest veidi sügavamad ja väänilisemad. Epiteelirakkude tuumad on ümarad, erineva suurusega ja kromatiinirikkad, kuid asuvad ühes reas. II astme (keskmise raskusega) düsplaasiat iseloomustavad mitmesuguse kujuga foveoolid. Epiteelirakkude intensiivselt värvunud tuumad on piklikud ja paiknevad kahes reas (epiteeli nn. pseudomitmekihilisus). III astme (raske) düsplaasia korral on foveoolid näsajad, tihti papillomaatoossed. Epiteelirakkude tsütoplasma on basofiilne, tuumad piklikud, ohtra kromatiiniga ja asuvad kolmes reas.

Et käesolevas töös ei kasutatud rauddiamiini-meetodit sulfo- ja sialomutsiinide leidmiseks karikrakkude limas, siis eristati peen- ja jämesooletüüpi metaplaasiat vaid selle järgi, kas sooletüüpi epiteeli koldes leidis ainult karikrakke (jämesooletüüp) või ka kutikulaaräärisega ning Panethi rakke (peensooletüüp). Lima omaduste määramise kõrval kasutasid ligilähedaselt samu kriteeriume F. Iida ja J. Kusma /9/, M. I. Filipe /10/, P. Sipponen /21/, P. S. Teglbjaerg ja H. O. Nielson /24/.

Tulemused ja diskussioon

112 maohaavandahaige prospektiivsel uurimisel selgus, et ajavahemikul 1973 - 1982 leiti nende seast maovähk vaid 4 haigel, neist kolmel 2 kuu möödumisel esialgsest uuringust ja ühel 1,5 aastat hiljem /13/. Kõigil mainitud juhtudel ei olnud kliinilisi ega ka visuaalseid iseärasusi, mis eristanuks neid vähijuhte kuidagiviisi benign-setest haavanditest /19. 28/. Selle ajavahemiku

jooksul suri 7 haiget (kopsuvähk - 3; müokardiinfarkt - 3; äge pneumoonia - 1) ja 16 haigel resetseeriti magu (haavandiverejooks - 5; tüsistumata krooniline benigne haavand - 11).

Et ülejäänud haigetest ei leitud vaatlusaja jooksul enam ühelgi maovähki, on alust arvata, et neil neljal haigel jäi vähk diagnoosimata esmakordse uuringu ajal ja et tegu ei olnud niisiis benignse haavandi pahaloomustumisega. Ka kirjanduses leidub seisukohti, et ulkuse servadest või armist prosektiivse uurimise vältel leitud vähikude on seal olnud juba lesiooni esmakordse diagnoosimise ajal /11, 12, 27/. J. P. Wright kaasautoritega /25/, näiteks, leidsid analoogiliselt meile kõik pahaloomulised haavandid üles juba uuringute alguses - esimese 2 kuu jooksul ja edaspidi 4 aasta vältel ei tekkinud neil juurde ainsatki maovähki.

Seega ei ole krooniline healoomuline maohaavand premaliigne haigus selles mõttes, et haavand maligniseeruks. Taoline tendents näib mainitud lesioonil puuduvat. Ometi ei tähenda see, et maohaavandi gruppi tervikuna ei tuleks enne uurimist vaadelda kui vähikahtlast. Seda ei tingi niivõrd haavandi enese premaliigne iseloom, kui tõik, et kliiniliselt ja visuaalselt eristatuina on maohaavandi grupis ikka haigeid, kelle haavand võib proovitükkide ning tsütoloogilise materjali uurimisel osutuda vähiks /19, 28/. Siit tuleneb kindlasti üks praktiline järeldus - kõiki maokorpuse haavandeid, sõltumata kliinilisest ja visuaalsest leiust, tuleb alul alati käsitada vähikahtlastena. Kui see kahtlus on aga rohkete proovitükkide ja tsütoloogilise materjali hoolika uurimisega välistatud, siis need haavandijuhud reeglina ei ole vähieelsed ning nende haigete korduvad endoskoopilised uuringud on enamasti asjatud.

Äsjatoodud prospektiivse uurimise tulemustega on kooskõlas ka meie poolt läbiviidud 100 maohaavandihaige haavandimaatriksi histoloogilise uurimise resultaat. Maatriksis leiti enamikul juhtudel mao antrumi taoline histostruktuur, mis koosnes püloorilist või pseudopüloorilist tüüpi näärmetest. Ootuspäraselt selgus, et eranditult kõikidel juhtudel leidis haavandivallis epiteeli muutusi, mida võis lugeda düsplaasiaks. Täiesti normaalset limaskesta polnud haavandiservades ühelgi haigel. Kuid koguni 71 haigel 100 uuritust leiti kergekujuline (I aste) düsplaasia, mis piirdus põhiliselt rakulise atüpiaga. Ülejäänud 29 haigel hinnati haavnadiservades oleva epiteeli muutusi II

astme düsplaasiale vastavaks, sest kõrvuti rakulise atümpismiga täheldati ka epiteeli mitmerealisust ja foveoolide kuju muutusi.

Sooletüüpi metaplaasia oli haavandivallis samuti suhteliselt sageli - 33 haigel, kuid enamikul juhutudel (27 haigel) loeti ta peensooletüübiks, sest sooletüüpi epiteeli kolletes leidis kutikulaaräärisega ja Panethi rakke.

Nende tulemuste lahtimõtestamisel tuleb arvesse võtta, et epitelialse düsplaasia kerge vorm võib segiminevalt sarnaneda regneratiivsete muutustega, eriti haavandi servades /26/. Et haavandi matriksi düsplastilisi muutusi on veel vähe uuritud, siis pole imestamisväärsed diametraalselt lausa vastupidised seisukohad. Kui P. Correa /3/ arvates on maokorpuse haavandi ümbruses väljakujunenud düsplaasia, siis S. P. Bralow /2/ leiab haavandi läheduses vaid kerge düsplaasia. Viimane resultaat tundub tõelähedasem, sest kõrvuti meie tulemustega kinnitavad seda ka R. Farini kaasautoritega /6/ ja M. Anti kaasautoritega /1/ andmed. R. Farini kaasautoritega leidis haavandivallis kerge düsplaasia 40 %-l, M. Anti 30,7 %-l juhtudest. Esimene autor jagab seisukohta, mille järgi on raske eristada haavandiservade kerget epiteelidüsplaasiat regeneratiivsetest muutustest. Kõnesolevad muutused võivad kaduda ega lähe üle vähiks.

Mis puutub sooletüüpi metaplaasia sagedasse leidu haavandivallis, siis on otstarbekas märkida, et peensooletüüpi muutustele ei omistata nii suurt vähiriski kui nn. koolonitüüpi metaplaasiale /9, 21, 24/.

Seega, kui pidada epiteeli olulisiks vähieelsuse markereiks düsplaasia raskeid vorme ja koolonitüüpi metaplaasiat, siis peab tõdema, et just peptilise maohaavandi servades prevaleerivad niisugused epiteelimuutused, mida üldjuhul ei peeta vähitekkega seotuks. Ei saa välistada aga ka võimalust, et vähemalt osa neid haavandiserva muutusi on reaktiivsed, seotud paranemisprotsessiga. See kõik näib olevat heas kooskõlas kantseri harukordsusega beniignse haavandi vallis, nii nagu seda peegeldavad ka meie poolt läbi viidud maohaavandi prospektiivse uurimise tulemused.

Kokkuvõte

Käesoleva töö tulemused võimaldavad täie vastutustundega väita, et krooniline beniigne maokorpuse haavand enamasti ei maligniseeru. Seda

kinnitavad eelkõige maohaavandihaigete prospektiivsed uuringud. Kroonilise haavandi maatriksis leiduv tagasihoidlik epiteelidüsplaasia, mis võib mingil määral olla ka reparatiivse iseloomuga, lubab oletada, et taoline malignisatsioonipotentsiaal ei ole beniignsele haavandile üldse omane. Ent sellest hoolimata pole piisavat alust maohaavandi gruppi tervikuna välistada vähiohtlike haiguste seast, kuigi seda haigust ei tohi nimetada prekantseroosseks. Niisugune kontseptsioon johtub tõigast, et enne põhjalikku endoskoopilist uuringut koos rohkete proovitükkide ja tsütoloogilise materjali analüüsiga ei ole võimalik kliiniliste ja visuaalsete tunnuste alusel eristada healoomulist haavandit ja varajast haavanduvat maovähki. Pärast asjakohaseid uuringuid lakkab kroonilise beniignse haavandi juht olemast vähiohtlik.

KIRJANDUS

1. Anti M., Fedeli G., Marra G., Rapaccini G.L., Devitis I., Vecchio F.M. Letter to the editor // Amer. J. Gastroent. - 1983. - Vol. 78, N 8. - P. 533.
2. Bralow S.P. Diagnosis and staging of esophageal and gastric cancer // Cancer. - 1982. - Vol. 50. - P. 2566-2570.
3. Correa P. Precursors of gastric and esophageal cancer // Cancer. - 1982. - Vol. 50. - P. 2554-2565.
4. Elster K. The precancerous state of the stomach // Acta Hepatogastroent. - 1973. - Vol. 20, N 1. - P. 49-51.
5. Evans R.W. Histological appearance of tumours. - Edinburgh and London: E. and S. Livingstone Ltd., 1966.
6. Farini R., Farianti F., Leandro G., DiMario F., Cecchetto A., Naccarato R. Gastric epithelial dysplasia in relapsing and nonrelapsing gastric ulcer // Amer. J. Gastroent. - 1982. - Vol. 77, N 11. - P. 844-853.
7. Grundmann E., Schlake W. Histology of possible precancerous stages in the stomach // Gastric Cancer / Ed. by Ch. Herfarth, P. Schlag. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1979. - P. 72-82.

8. Hafter E. Präkanzerosen von Ösophagus und Magen // *Helv. Chir. Acta.* - 1973. - Bd. 40. - S. 593-602.
9. Iida F., Kusama J. Gastric carcinoma and intestinal metaplasia // *Cancer.* - 1982. - Vol. 50. - P. 2854-2858.
10. Jass J.R., Filipe M.I. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: A histochemical study // *Histopath.* - 1979. - Vol. 3. - P. 191-199.
11. Kawai K., Akasaka Y., Kohli Y. Endoscopic approach to the "malignant change of benign gastric ulcer" from our follow-up studies // *Endoscopy.* - 1973. - Vol. 5, N 2. - P. 53-60.
12. Kawai K., Misaki F., Kohli Y. Some problems of precancerous lesions // *Gastric precanceroses* / Ed. by A.I. Figus, L. Simon. - Budapest: Akademiai Kiado, 1977. - P. 151-156.
13. Maaros H.-I., Salupere V., Uibo R., Kekki M., Sipponen P. Seven-year follow up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients // *Scand. J. Gastroent.* - 1985. - Vol. 20. - P. 198-204.
14. Morson B.C., Dawson I.M.P. Gastrointestinal pathology. - Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scient. Publications, 1974.
15. Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T., Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach // *J. Clin. Path.* - 1980. - Vol. 33. - P. 711-721.
16. Mountford R.A., Brown P., Salmon P.R., Alvarenga C., Neumann C.S., Read A.E. Gastric cancer detection in gastric ulcer disease // *Gut.* - 1980. - Vol. 21, N 1. - P. 9-17.
17. Nagayo T. Dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state // *Gut.* - 1981. - Vol. 172, N 6. - P. 813-823.
18. Rätsep V. Mao vähieelsed seisundid. - Tallinn: Valgus, 1976.
19. Salupere V. Maohaavandi pahaloomustumine // *Nõuk. E. Tervishoid.* - 1981. - Nr. 5. - Lk. 345-349.

20. Si-Chun Min. Cancer of the gastrointestinal tract. C: Gastric cancer diagnosis: Histogenesis and premalignant lesions // JAMA. - 1974. - Vol. 228, N. 7. - P. 886-888.
21. Sipponen P. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma // Ann. Clin. Res. - 1981. - Vol. 13. - P. 139-143.
22. Sipponen P. Chronic atrophic gastritis, gastric dysplasia and the risk of gastric cancer // Magenkarzinom / Ed. by F.P. Gall, P. Mer-manek, D. Horning. - München, Bern, Wien, San Francisco: M. Zuckschwerdt Verlag, 1986. - P. 18-25.
23. Thomas C., Oehlert W. Die Dysplasien der Magenschleimhaut // Med. Welt. - 1983. - Bd. 34, N 10. - S. 20-21.
24. Teglbjaerg P.S., Nielsen H.O. "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma // Acta Path. Microbiol. Scand. - 1978. - Vol. 86 A(5). - P. 351-355.
25. Wright J.P., Kahanovitz C., Marks I.V. Gastric ulceration - a follow-up study // S. Afr. Med. J. - 1981. - Vol. 60, N 16. - P. 611-612.
26. Жданов В.С., Кодрян А.А. Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка // Арх. патол. - 1982. - № 5. - С. 86-90.
27. Майоров В.М. Длительно не заживающие язвы желудка // Тер. арх. - 1985. - № 2. - С. 43-47.
28. Салупере В.П., Маароос Х.Г., Михклисаар М.М., Кутсар Т.Х., Реммель Х.А. К проблеме раннего распознавания рака желудка // Клин. мед. - 1976. - № 2. - С. 85-88.

О ПРЕДРАКОВОЙ КОНЦЕПЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

В.П. Салупере

Р е з ю м е

В работе представлены данные изучения риска ракового перерождения хронической доброкачественной язвы желудка. При проспективном исследовании 112 больных в течение 1973 – 1982 гг. рак в краю язвы был распознан только у 4 больных, соответственно через 2 месяца (3 больных) и 1,5 года после первоначального исследования. В течение последующего периода наблюдения в оставшейся группе больных не встречался ни один случай рака желудка, что позволяет предполагать нераспознавание рака у этих 4 больных во время начального исследования. Следовательно, доброкачественная хроническая язва желудка, как правило, лишена потенциала злокачественного роста.

С целью дополнительного изучения последнего вопроса на биопсионном материале из краев язвы 100 случайно подобранных больных исследовали частоту и характер кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии. Так, дисплазия была найдена в краях язвы у всех больных язвой желудка, однако у 71 больной – в легкой степени (I стадия). У 29 больных дисплазия оказалась в средней степени тяжести (II стадия). У 27 больных из 33, у которых в матриксе язвы были обнаружены очаги кишечной метаплазии, она на основании гистологических критериев была классифицирована как метаплазия тонкокишечного типа. Последнее изменение, равно как и легкая форма дисплазии, как правило, лишено сколько-нибудь серьезного риска ракового перерождения.

Таким образом, хроническая доброкачественная язва не имеет потенциала малигнизации, исходящего из самой язвы. Невзирая на то, что язва желудка непосредственно не является преканцерозом, это еще не дает основания исключать всю группу язвы желудка из болезней с раковой опасностью. Последнее утверждение исходит из того факта, что до проведения основательного гастроскопического исследования, вместе со взятием множества пробных кусочков и цитологического материала, язва на основании клинической и визуальной картины не может быть дифференцирована от раннего изъязвленного рака желудка.

ON THE CONCEPTION OF THE PRECANCEROUS CHARACTER OF CHRONIC BENIGN GASTRIC ULCER

V. Salupere

S u m m a r y

Some endoscopic and histological data of pre-malignant character of chronic benign gastric ulcer were described. During 1973-1982 a prospective study of 112 gastric ulcer patients was performed. As a result of the follow-up study only 4 cases of gastric cancer were diagnosed: 2 months (3 patients) and 1.5 years after the initial endoscopic investigation respectively. As no further cancer cases were revealed among these gastric ulcers cases, one should admit the possibility that these 4 cases were misdiagnosed during the first examination. Hence, chronic gastric ulcer, as a rule, has no or only a slight tendency to malignancy.

A further histological study of 100 randomly selected gastric ulcer patients was performed in order to reveal the real frequency and character of intestinal metaplasia and epithelial dysplasia in the ulcer matrix. Gastric epithelial dysplasia was found in all the ulcer patients, but in 71 cases only slight dysplastic changes were diagnosed. In 29 patients dysplasia was characterized as moderate (II degree). In 27 patients out of 33 intestinal metaplasia according to the histological criteria was classified as an intestinal variety of metaplasia. In order to evaluate this result it is necessary to point out that slight dysplastic changes and an intestinal type of metaplasia in the gastric ulcer matrix has a little or no serious malignant tendency.

Hence, chronic benign gastric ulcers does not represent a threat of potential malignancy to the ulcer crater. Nevertheless, the absence of such a tendency is not a sufficient reason for excluding all gastric ulcer cases from the diseases threatened by malignancy. One should take into consideration the fact that relying only on the clinical and visual symptoms of the disease and without a complete endoscopic examination, including biopsy and cytological data, it is not possible to differentiate benign ulcer from early ulcerated gastric carcinoma.

PROGRESSION OF ATROPHIC BODY GASTRITIS IN PATIENTS WITH ANGULAR OR HIGH GASTRIC ULCER. A STUDY BASED ON RELATIONSHIP BETWEEN HISTOLOGY, SERUM PEPSINOGENS AND LENGTH OF DISEASE HISTORY

**H.-I. Maaroos, P. Sipponen,
V. Salupere, M. Kekki, I. M. Samloff,
M. Siurala**

Tartu State University; Jorvi Hospital Espoo;
Helsinki University; ULCA, California, USA

Introduction

Chronic atrophic gastritis (AG) of the body mucosa is a common finding in patients with gastric ulcer (GU) (4,20-22). In proximally situated (angulus or gastric body) GU body gastritis may show a rapid progression leading to a marked loss of normal oxyntic glands and thus to a progressive decrease in acid secreting capacity of the gastric mucosa /4, 9, 19, 23/. It is possible that this sequence of events modulates the course of the GU disease in two ways: gastritis may increase the liability to relapses, but AG may also, by decreasing acid output below a critical level, facilitate ulcer healing and prevent relapses /4, 20, 22, 23, 24, 25/.

The present investigation was undertaken to find out whether the length of the case history of the GU disease can be related to the morphology of the gastric mucosa and to the serum levels of pepsinogen I and II (PgI and II) that are generally considered to be good serum markers ("serum biopsy") of the morphology and state of the gastric mucosa.

Material and methods

Patient series. The series consisted of 49 outpatients in whom gastric ulcer (GU) in the angulus or gastric body had been endoscopically found (and conservatively treated up to healing) 1-14 years earlier (first endoscopy), and in whom the second diagnostic endoscopy for continuous or recurrent

abdominal complaints was performed in 1984-1986 in the Gastroenterological Department of the Tartu University Clinic. A corresponding series of duodenal ulcer (DU patients, in whom DU had been verified for the first time 1-5 years earlier, was also collected. The mean age of the patients, male-to-female ratio (M/F) and duration of the ulcer disease in the two series are presented in Table 1.

T a b l e 1

Patient series

Ulcer/ duration	Total number	Mean age years \pm S.D.	M/F ratio	Ulcer healed No. (%)
Gastric ulcer				
1-5 years	22	50 \pm 13	10/12	1 (5%)
6-10 years	21	2 \pm 9	8/13	7 (33%)
>10 years	6	59 \pm 8	0/6	4 (67%)
total	49	52 \pm 11	18/31	12 (24%)
Duodenal ulcer				
total	24	40 \pm 13	14/10	8 (13%)

Duration of the GU disease. The duration of the GU disease was determined as the time interval (years) between the "first" and "second" endoscopy. The series was arbitrarily divided into three groups in which the time interval was 1-5, 6-10, or > 10 years.

Endoscopy and histology. In all patients multiple biopsy specimens were obtained from both antrum and body mucosa at the second endoscopy. Multiple biopsies from the ulcer or scar areas were also included. The biopsy specimens were fixed in buffered neutral 10% formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with the HE- and Alcian blue (pH 2.5)-PAS methods.

The presence and grade of AG in the gastric antrum and body were interpreted by histologic criteria originally presented by Schindler [12] and

modified by Siurala et al. /13, 15/. The interpretation of AG was done blindly without knowing the duration of the ulcer disease or serum Pg levels. Briefly:

- normal mucosa (grade/score 0): normal mucosa, no inflammation;
- superficial chronic gastritis (grade/score 1): normal mucosa but chronic inflammation in lamina propria;
- mild, moderate or severe atrophic gastritis (grades/scores 2, 3, 4, respectively): mild, moderate or severe (total) loss of normal glands; varying chronic inflammation.

The grading of AG correlates well with the secretory function of the gastric mucosa /16, 18/. The grading is simple and reproducible. Severe AG in the antrum corresponds to the finding in all available biopsy specimens of total or nearly total intestinalization. Severe AG in the gastric body corresponds to the histological finding usually observed in patients with pernicious anaemia /15/.

In the general population, chronic (atrophic) gastritis progresses stochastically and stepwise with increasing age, similarly in both men and women /14/. In order to eliminate the effect of age from the observed gastritis scores, age-adjusted scores values (AAS) were calculated for every patient /14/. Briefly, the population-based, age specific score values (obtained from earlier studies of Estonian population samples) were subtracted from the observed gastritis scores. Thus, AAS values of gastritis above 0 indicate a more rapid than expected progression of gastritis in the general population whereas the values below 0 indicate a slower progression than expected.

Serum pepsinogens (Pg). Serum levels of PgI, PgII, and their ratio (PgI/PgII) were determined from serum samples obtained during the second endoscopy, as described earlier /5, 6, 7/.

Statistics. Differences in prevalences and mean scores of chronic gastritis and in mean Pg values were calculated by chi-square, Mann-Whitney U test and Student's t-tests. Correlations and the significance of the correlations between serum Pg levels, grade of gastritis and duration of the GU disease were calculated as Sperman R correlation. Because the Pg values were not normally distributed, transformations (reciprocals) of the Pg values were

adopted in t-tests in order to stabilize the variances.

Results

The duration of the ulcer disease was examined with regard to the following parameters: (i) prevalence and mean score values of chronic (atrophic) gastritis (AG), (ii) mean serum pepsinogen (Pg) levels, (iii) relation between serum Pgl and grade of body AG, and (iv) proportion of patients with healed ulcer, interpreted as the presence of the ulcer scar the second endoscopy.

Chronic antral and body gastritis. The prevalence and mean AAS values of chronic gastritis in relation to the duration of the GU disease are presented in Tables 2 and 3. They show that the proportion of cases with advanced grades of body gastritis (A2-A3) tended to increase with an increase in the duration of the GU disease. Correspondingly, AAS values of body gastritis also increased and were significantly higher ($p < 0.001$) in patients who had had the GU disease longer than 10 years as compared to those in whom the disease history was at most 5 years.

Table 2

Histology

Ulcer/ Duration	Total number	Antrum mucosa grade			Body mucosa grade		
		0-1 No.	2 No.	3-4 No.	0-1 No.	2 No.	3-4 No.
Gastric ulcer							
1-5 years	22	16	4	2	12	8	2
6-10 years	21	17	3	1	2	3	16
>10 years	6	2	2	2	1	0	5*
total	49	35	9	5	15	11	23
Duodenal ulcer							
total	24	32	1	0	24	0	0

* difference: $p < 0.001$

Table 3

Age-adjusted score values (AAS) (mean \pm S.D.) of chronic gastritis

Ulcer/ Duration	Total number	AAS/antrum mean \pm S.D.	AAS/body mean \pm S.D.
Gastric ulcer			
1-5 years	22	0.09 \pm 0.77	0.67 \pm 0.75
6-10 years	21	0.03 \pm 0.47	2.18 \pm 0.96
>10 years	6	0.54 \pm 1.29	2.19 \pm 0.87*
total	49	0.19 \pm 0.88	1.50 \pm 1.13
Duodenal ulcer			
total	24	0.07 \pm 0.24	0.06 \pm 0.55

* difference: $p < 0.001$

Serum pepsinogens. Mean serum levels of PgI, PgII and the PgI/PgII ratio in relation to the length of the GU disease are presented in table 4 and Fig. 1.

Table 4

Serum pepsinogen levels

Ulcer/ duration	Total number	PgI mean \pm S.D.	PgII mean \pm S.D.	PgI/PgII ratio \pm S.D.
Gastric ulcer				
1-5 years	22	133 \pm 72	27 \pm 16	4.9 \pm 1.5
6-10 years	21	106 \pm 58	27 \pm 15	4.2 \pm 1.6
>10 years	6	76 \pm 37*	22 \pm 8	3.7 \pm 1.4
total	49	114 \pm 49	27 \pm 14	4.4 \pm 1.6
Duodenal ulcer				
total	24	98 \pm 38	18 \pm 10	6.3 \pm 2.5

* difference: $p < 0.05$

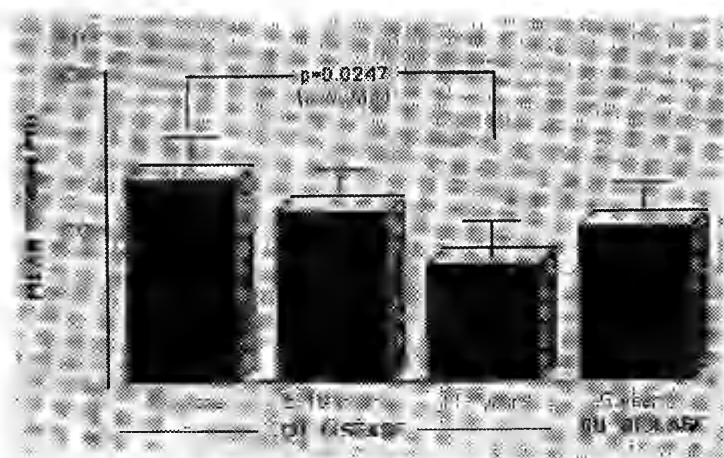


Figure 1. Mean serum levels (\pm S.E.) of pepsinogens 1 (Pgl) in relation to length of history of the gastric ulcer (GU) and duodenal ulcer (DU) diseases. Significance calculated by t-test of transformed values of Pgl and by Mann-Whitney U test (in parenthesis).



Figure 2. Mean serum (\pm S.E.) of Pgl in relation to histological grade of body gastritis in the gastric ulcer (GU) patients. Significance calculated by t-test of transformed values of Pgl and by Mann-Whitney U test (in parenthesis).

The mean serum Pgl decreased with an increase in the duration of the GU disease (Sperman correlation: $R = -0.29$, $p = 0.042$). The proportion of cases with $\text{Pgl} < 70 \mu\text{g/l}$ was higher among patients who had a history of GU disease > 5 years than in those with a history of ≤ 5 years (13/27 vs. 3/22 patients; $p = 0.010$). Correspondingly, the proportion of patients with Pgl values $> 150 \mu\text{g/l}$ was higher among the patients who had had a disease history of ≤ 10 years than among those with a disease history of > 10 years (11/43 vs. 0/6 patients, respectively; $p = 0.219$). No clear differences in PglII levels were observed in relation to the length of the GU disease. The Pgl/PglII ratio decreased progressively with the increasing duration of the GU disease.

There was a negative correlation between serum Pgl and grade of body AG (Sperman correlation; $R = -0.25$; $p = 0.076$). In addition, the proportion of cases with serum $\text{Pgl} < 70 \mu\text{g/l}$ was higher among patients who had advanced (A2-A3) body AG than among those who had normal mucosa or superficial gastritis (12/23 vs. 2/15 patients; $p = 0.082$). Furthermore, mean Pgl levels were lower in subjects with advanced body AG than in patients who had normal mucosa or superficial gastritis in the gastric body ($p = 0.77$; Mann-Whitney U test) (Fig. 2).

Ulcer scars. The frequency of patients with ulcer scar increased with the increasing duration of disease history (Table 1). Serum levels of Pgl tended to be lower in subjects with ulcer scar than in those with active ulcer ($p = 0.139$; Mann-Whitney U test).

Discussion

The results show that AG of the gastric body mucosa progresses in GU patients (ulcer in the angulus or in the gastric body) with time, as has been suggested in earlier studies /4, 9, 20, 21, 22, 23/. The following present observations support this conclusion. First, the progression of body AG in GU patients could be demonstrated independently by histology and by the radioimmunoassay of serum Pgl levels: mean score values of gastritis increased and serum Pgl levels decreased with an increase in time interval between the first and second endoscopy. Secondly, serum Pgl levels correlated negatively with the histological grade of gastritis.

Thirdly, the mean age-corrected score values of body AG, but not of antral AG, were higher in GU patients than in DU patients and in the population at large (AAS values of body gastritis in GU patients were above ± 0), suggesting that the progression of body AG is related to the course of the more proximally situated ulcers.

AG may have a dual role in the course of the peptic ulcer disease /4, 20, 21, 22, 25/. Gastritis may lower the resistance of the mucosa and thus enhance the risk of the subject to contract ulcer. On the other hand, AG in the gastric body may also reduce capacity of the gastric mucosa to secrete acid and pepsins, a phenomenon which may reduce the risk of ulcer relapses. Indeed, in the present series the proportion of cases with active GU decreased when the duration of the disease increased

The progression of body AG is considered to be dissimilar in GU and DU /17/. The body mucosa in DU is considered to remain normal or only slightly altered through long periods of life, in contrast to a gradual progression of AG in GU /17/. The body mucosa in DU is considered to remain normal or only slightly altered through long periods of life, in contrast to a gradual progression of body AG in GU /17/. This dissimilarity in behaviour of body AG in GU and DU patients is in line with the present results. Among the present patients with an ulcer history of < 5 years, cases with body AG were found only among GU patients but not among DU patients. Surprisingly, however, the mean serum level of Pgl was higher in GU patients than in DU patients.

The duration of the GU disease did not show relation to serum levels of Pgl. This is in certain contradiction with earlier results /1, 2, 3, 11/. In patients with diffuse severe body AG of pernicious anaemia (PA) type (A-gastritis of autoimmune etiology), the Pgl and Pgl/PgII ratio is low and PgII is high /8, 10/. This discrepancy may be explained by qualitative differences in the gastritic process of GU and PA patients. In contrast to the diffuse nature of atrophy in PA, body AG is probably patchy and zonal in the GU disease. In fact, in studies based on stepwise biopsies, a gradual extension of body gastritis in pyloro-cardial and cardio-pyloric directions has been proposed in GU patients /9, 19/. It is possible that a limited number of biopsy specimens in patchy or zonal lesions cause sampling errors, and particularly increase the risk of

histological overinterpretation of atrophy. Indeed, although body AG was interpreted histologically as severe in a great proportion of the present GU patients, none had serum Pgl levels below 20 $\mu\text{g/l}$, as is usually found in patients with severe body AG of the autoimmune A-type /8, 10/. Thus, none of the present GU patients can be considered to have a diffusely and totally atrophic gastric body. GU patients, even with long disease histories, must have areas or zones in the gastric body mucosa that are non-atrophic and still capable of secreting acid and pepsinogens.

It is possible that the present results do not represent GU patients in general. The series was collected from symptomatic patients who underwent routine diagnostic upper-gi endoscopies, and the length of disease history was retrospectively determined as an interval between two endoscopies. This design may cause some selection biases. It is likely that the series represents symptomatic patients with a long history of the GU disease. Correspondingly, the series must underestimate symptomless cases in which ulcer heals rapidly, or refractory cases in which surgery is needed.

In spite of the above limitations, we conclude that a progression of body AG is a common phenomenon in GU patients. We also believe that this gastritis, however, is patchy or zonal in nature, and does not lead to such diffuse and total atrophy of the gastric body mucosa as is seen in PA. This kind of gastritis may, however, accompany and enhance phenomena which lead to the tendency of the ulcer disease to heal spontaneously.

REFERENCES

1. Samloff I.M., Stemmermann G.N., Heilbrun L.K., Nomura A. Elevated pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal and gastric ulcer // Gastroent. - 1986. - Vol. 90. - P. 570-576.

2. Nakanome Ch., Akai H., Goto Y. Serum group I pepsinogen levels in patients with peptic ulcer and normal subjects // *Tohoku J. Exp. Med.* - 1983. - Vol. 139. - P. 151-158.
3. Ichinose M., Miki K., Furihata G. et al. Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with various disorders // *Clin. Chim. Acta.* - 1982. - Vol. 126. - P. 183-191.
4. Maarsoos H.I., Salupere V., Uibo R., Kekki M., Sipponen P. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients // *Scand. J. Gastroent.* - 1985. - Vol. 20. - P. 198-204.
5. Samloff I.M. Pepsinogen I and II purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum // *Gastroent.* - 1981. - Vol. 82. - P. 26-33.
6. Samloff I.M., Liebman W.M. Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence // *Gastroent.* - 1973. - Vol. 65. - P. 36-42.
7. Samloff I.M. Cellular localization of group I pepsinogen in human gastric mucosa by immunofluorescence // *Gastroent.* - 1971. - Vol. 61. - P. 185-188.
8. Tamm A., Villako K., Härkönen M., Karonen S.-L. Serum pepsinogen I and the state of gastric mucosa in an Estonian population sample // *Scand. J. Gastroent.* - 1984. - Vol. 19. - P. 1091-1094.
9. Stadelmann O., Elster K., Stolte M., Milderer S.E., Deyhle P., Demling L., Siehenthaler W. The peptic gastric ulcer histotopography and functional investigation // *Scand. J. Gastroent.* - 1971. - Vol. 6. - P. 613-623.
10. Samloff I.M., Varis K., Ihamäki T., Siurala M., Rotter J.I. Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology: A study in relatives of patients with pernicious anemia // *Gastroent.* - 1982. - Vol. 83. - P. 204-209.
11. Sipponen P., Samloff I.M., Saukkonen M., Varis K. Serum pepsinogens I and II and gastric mucosal histology after partial gastrectomy // *Gut.* - Vol. 26. - P. 1179-1182.

12. Schindler R. Gastritis. - New York: Grune and Stratton, 1947.
13. Siurala M., Isokoski M., Varis K., Kekki M. Prevalence of gastritis in a rural population: Bioptic study of subjects selected at random // Scand. J. Gastroent. - 1968. - Vol. 3. - P. 211-223.
14. Kekki M., Ihamäki T., Varis K., Isokoski M., Lehtola J., Hovinen E., Siurala M. Age of gastric cancer patients and susceptibility to chronic gastritis in their relatives. A mathematical approach using Poisson's process and scoring of gastritis state // Scand. J. Gastroent. - 1973. - Vol. 8. - P. 673-679.
15. Siurala M., Kivilaakso E., Sipponen P. Gastritis // Klinische Gastroenterologie / Ed. by L. Demling, W. Domschke. - Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984. - Bd. I. - P. 321-337.
16. Ihamäki T., Varis K., Siurala M. Morphological, functional and immunological state of gastric mucosa in gastric carcinoma families: Comparison with a computer-matched family sample // Scand. J. Gastroent. - Vol. 14. - P. 801-812.
17. Kekki M., Sipponen P., Siurala M. Progression of antral and body gastritis in patients with active and healed duodenal ulcer and duodenitis // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Vol. 19. - P. 382-388.
18. Ihamäki T., Kekki M., Sipponen P., Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34- year follow-up study // Scand. J. Gastroent. - 1985. - Vol. 20. - P. 485-491.
19. Kimura K. Chronological transition of the fundic pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach // Gastroent. - 1972. - Vol. 62. - P. 584-592.
20. Mackay I.R., Hislop I.G. Chronic gastritis and gastric ulcer // Gut. - 1966. - Vol. 7. - P. 228-233.
21. Gear M.W.L., Truelove S.C., Whitehead R. Gastric ulcer and gastritis // Gut. - 1971. - Vol. 12. - P. 639-645.

22. Tatsuta M., Okuda S. Location, healing, and recurrence of gastric ulcers in relation of fundal gastritis // Gastroent. - 1975. - Vol. 69. - P. 897-902.
23. Tatsuta M., Iishi H., Iishi M., Okuda S. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia // Gastroent. - 1985. - Vol. 88. - P. 70-74.
24. Покротниек Ю.Я., Скуя Н.А., Клейна Р.Ф. Результаты длительного морфологического и гастрохромоскопического наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудка // Учен. зап. Тарт. ун-та. - 1985. - Вып. 708. - С. 29-34.
25. Покротниек Ю.Я., Стрелис Э.А., Поминова В.Б., Ситкин С.И., Скуя Н.А. Прогноз хронической язвы желудка по данным гастрохромоскопически-морфологической оценки слизистой оболочки желудка // Тер. арх. - 1986. - № 58. - С. 45-48.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ПЕПСИНОГЕН I И II У БОЛЬНЫХ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕПСИНОГЕНОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Х.-И.Г. Маароос, П. Сиппонен,
В. Салупере, М. Кекки, И. Самлофф, М. Сиурала**

Р е з ю м е

У 49 больных язвой желудка уровень сывороточного пепсиногена I и II сравнивался со степенью хронического гастрита антральной и фундальной областей и с продолжительностью заболевания. Выяснилось, что уровень пепсиногена I был достоверно ниже у больных с длительным течением язвы желудка (> 10 лет) по сравнению с больными с ее коротким течением (< 6 лет). Слизистая оболочка тела желудка больных с длительным течением ЯЖ оказалась более выраженной степенью гастрита, нежели у больных с коротким течением ЯЖ. Сывороточный пепсиноген II изменялся в слизистой оболочке антральной области не коррелировал с продолжительностью течения ЯЖ. Следует отметить, что атрофические изменения и сниженный уровень пепсиногена I способствуют заживлению ЯЖ.

SEERUMIPEPSINOGEEN I JA II MAOHAAVANDI- HAIGEIL: SEOSSED KROONILISE GASTRIIDI NING HAIGUSE KESTUSEGA

H.-I. Maaroos, P. Sipponen,
V. Salupere, M. Kekki, I.M. Samloff,
M. Siurala

R e s ü m e e

49 maohaavandihaiigel võrreldi seerumipepsino-
geeni I ja II (Pg I ja II) taset maolimaskesta
seisundi ning haiguse kestusega. Seerumi-Pg I tase
oli pikaaegse kestusega (> 10 aastat) maohaavan-
dihaigeil madalam kui lühema haiguskestusega (< 6
aastat) haigeil. Seerumi-Pg I madalam tase seostub
maokorpuse limaskesta atroofiaga, mida leiti
pikaaegse haiguskestusega haigeil. Tööst selgub,
et Pg I vähenemine vereseerumis ja maokorpuse
limaskesta atroofia soodustavad maohaavandi para-
nemist. Pg II, Pg I/Pg II ja antrumi limaskesta
muutused ei korreleerunud haiguse kestusega.

CHANGES OF SERUM PEPSINOGEN I LEVEL IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AFTER DIFFERENT GASTRIC OPERATIONS

A. Peetsalu, A. Tamm, M. Härkönen,
K. Varis, S.-L. Karonen, T. Väli,
K. Villako

Tartu State University, Helsinki University

During the last decade several authors have dealt with the changes of serum pepsinogen I (Pg I) in operated and unoperated peptic ulcer patients /1-3/. The changes of the Pg I level are used to characterize the response of chief cells to various stimulators of gastric secretion as well as to different methods of operation. However, the authors do not agree about how closely serum Pg I and HCl secretion are connected with each other /4, 5/. The influence of the different types of vagotomy on PG I values has been examined in comparatively small groups of patients, and only during 1 - 3 months after the operation. The aim of the present report is to use more extensive material observing changes in serum Pg I before the operation and during one year after several variants of vagotomy and partial gastrectomy.

Material & Methods

82 patients with duodenal ulcer (DU) were studied, all of them operated on in the Department of Surgical Gastroenterology of the Tartu University Clinic in the years 1981-1983. The male-female ratio was 74:8, the age of the patients - 20-72 years. In all of them the endoscopic diagnosis was confirmed at the operation. The choice of the surgical method depended on the value of the gastric secretion and the pathological findings in the stomach, pylorus and duodenum.

The operations were as follows: in 36 cases proximal vagotomy together with the excision of the ulcer and pyloroplasty (PV + P) was performed; 26 - proximal vagotomy (PV); in 14 - truncal vagotomy together with antrumectomy (TV + AE). The completeness of the vagotomy was checked by the Hol-

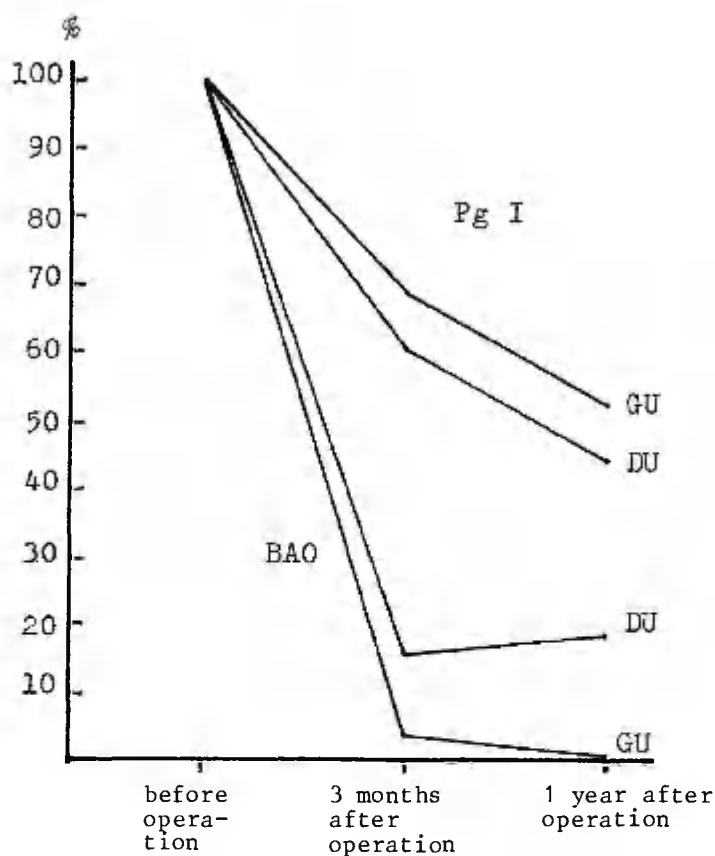


Figure 1. Average postoperative changes of BAO and Pg I values in duodenal ulcer (DU) and gastric ulcer (GU) patients

lander test in 67 of DU patients.

For comparison the data of 11 patients with gastric ulcer (GU), operated on in the same department during the same period were used. They underwent Billroth I partial gastrectomy.

The blood sera from 82 DU and 11 GU patients were obtained on the morning prior to the collection of the gastric juice. The sera were stored at -20°C until the determination of Pg I. The concentration of Pg I in the serum was determined in the Meilahti Hospital, in Helsinki, according to the radio-immunoassay method described earlier /6/. 44 subjects from adult population with no ulcer and with the normal fundal mucosa or superficial gastritis served as controls. The normal range for Pg I values was considered to be $50 - 150\text{ }\mu\text{g/l}$ /6/. In 64 patients Pg I values were determined 3 times (preoperatively, 3 months and 1 year postoperatively), and in 25 cases, accordingly, two times.

The gastric juice for determining the basal secretion (BAO) was collected during 60 minutes by continuous aspiration from the preliminarily emptied stomach. The position of the tube in the stomach was checked by X-rays. Normal BAO was $1 - 5\text{ mmol/h}$. According to the BAO results the patients were divided into three groups: high (A), normal (B) and low (C).

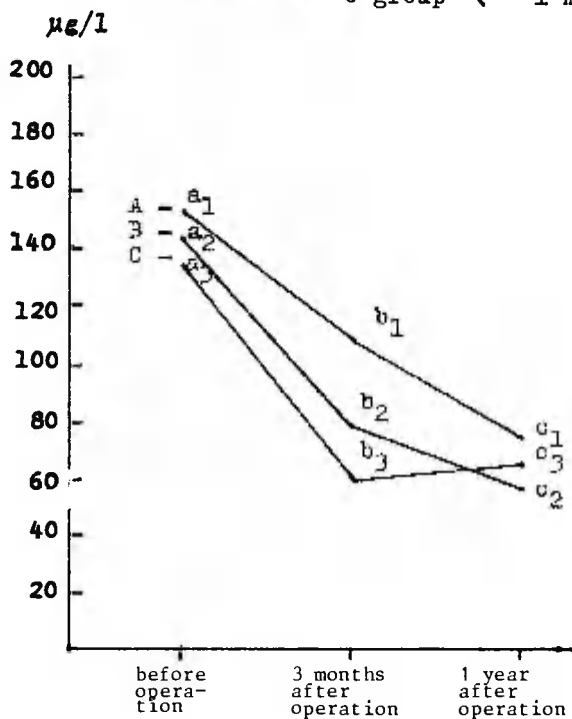
In 39 DU patients gastroscopic biopsies were taken from the gastric body mucosa before the operation, and in 32 - after 1 year. The histological findings were classified by 5 stages, from normal mucosa (0), superficial gastritis (1) to severe atrophic gastritis (4) /7/.

In the statistical analysis the Student test for paired and unpaired data groups was used.

Results

Before the operation the gastric body mucosa was found to be normal in 22 cases, in 26 superficial gastritis occurred. The serum Pg I concentration varied over a wide range from $50 - 404\text{ }\mu\text{g/l}$. In the majority of the DU patients (54 %) the Pg I values were within the normal range. In 38 cases out of 82 (46 %) Pg I values were above $150\text{ }\mu\text{g/l}$, in 11 (13 %) above $210\text{ }\mu\text{g/l}$, which should be considered as particularly high.

BAO $\begin{cases} \text{A group} > 5 \text{ mmol/h} \\ \text{B group} = 1 - 5 \text{ mmol/h} \\ \text{C group} < 1 \text{ mmol/h} \end{cases}$



$a_1 - a_2$	n.s.	$b_1 - b_2$	n.s.
$a_2 - a_3$	n.s.	$b_1 - b_3$	$t = 2,6 \quad p < 0,05$
$a_1 - a_3$	n.s.	$b_2 - b_3$	n.s.
$a_1 - b_1$	$t = 3,3 \quad p < 0,01$	$b_1 - c_1$	$t = 2,8 \quad p < 0,01$
$a_2 - b_2$	$t = 5,1 \quad p < 0,001$	$b_2 - c_2$	$t = 2,9 \quad p < 0,01$
$a_3 - b_3$	$t = 2,7 \quad p < 0,05$	$b_3 - c_3$	n.s.
		$c_1 - c_2$	$t = 2,5 \quad p < 0,05$
		$c_1 - c_3$	n.s.
		$c_2 - c_3$	n.s.

Figure 2. Postoperative Pg I changes according to the preoperative BAO level groups

High BAO was observed in 45 cases, normal in 29 cases and low in 6 DU patients. In 6 out of 10 GU patients BAO was normal, and in the remaining 4 cases lower than normal. The average preoperative value of BAO was significantly higher in DU patients ($p < 0.001$).

In all but one of the GU patients Pg I concentration was within normal limits, on average being significantly lower than in DU patients, respectively 97 ± 31 (mean \pm SD) $\mu\text{g/l}$ and 152 ± 67 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0.001$).

3 months and 1 year after the operation the average values of both BAO and Pg I decreased significantly, if compared to their preoperative levels (Fig. 1). 3 months later BAO had decreased by 85 % in DU patients and by 97 % in GU patients. There was no further decrease in DU cases, but it fell to a zero level in GU patients after the first postoperative year.

In the DU group Pg I decreased by 40 % in 3 months, and additional 16 % over 1 year after the operation. In DU patients the level of Pg I decreased altogether by 56 % during the first year ($p < 0.001$). The decrease in GU patients was respectively 32 % and 16 %, in total 48 % compared to the starting value ($p < 0.05$). Thus 3 months after the operation the decrease of the Pg I level was much less expressed than that of AO. After one year the same picture persisted.

The Hollander test proved positive in 23 and negative in 44 cases out of 67. Hence, the average postoperative change in serum Pg I does not depend on the result of the Hollander test.

The most peculiar finding was the convergence of the Pg I values of DU and GU patients after the operation. The difference between Pg I levels of the DU and GU groups was not significant either 3 months or 1 year after gastric surgery.

Postoperative changes of Pg I depending on the preoperative BAO levels in the DU group. The differences between Pg I in the high, normal and low BAO groups were not significant before the operation (Fig. 2). 3. months after the operation the decrease of Pg I in group A was 29 %, in group B 45 %, and in group C 55 %. A statistically significant difference in absolute values of Pg I concentrations was found only between groups with high (A) and low (C) preoperative BAO ($p < 0.05$).

From 3 months to 1 year after the operation, a statistically reliable decrease of Pg I continued in groups A and B ($p < 0.001$), while in group C the Pg I values remained practically at the same level. One year after the operation the Pg I values differed in groups whose preoperative BAO levels had been high (A) and normal (B) ($p < 0.05$) (Fig. 2).

Changes in Pg I depending on the method of the operation. Serum Pg I concentration decreases after the surgery not depending on the method of the operation (Fig. 3). The decrease after TV + P and TV + AE was not significant within 3 months ($p > 0.05$). During the following 9 months the Pg I values in the TV ± P and TV ± AE groups reached those of the other methods of the operation.

Individual postoperative course of Pg I in the UD group. The individual courses of Pg I after the operation were divergent. The main variants were as follows: decrease (45 cases out of 77) or no changes (21 cases) during the first 3 months, then continuing decrease (36 cases out of 45) or staying on the initial level during the next 9 months was observed. In 9 cases the 3 months' values were even higher than the preoperative ones, in two patients the increase did not stop during the next nine months.

3 months after the operation there were only 10 patients having high Pg I values (Table 1). 11 patients out of 69 had Pg I values below 50 $\mu\text{g/l}$ (16 %), 7 of them below 40 $\mu\text{g/l}$, 1 year after the operation 20 patients out of 65 examined had the Pg I level below 50 $\mu\text{g/l}$ (31 %), 10 out of them below 40 $\mu\text{g/l}$ (15 %). At the same time the gastric body mucosa had not changed significantly.

T a b l e 1

Level of serum pepsinogen I before and after operation

Level, μg/l	DU			GU		
	Before oper- ation	3 months after oper- ation	1 year after oper- ation	Before oper- ation	3 months after oper- ation	1 year after oper- ation
High > 150	38	10	2	1	1	-
Normal 50-150	44	48	43	10	6	5
Low < 50	-	11	20	-	3	5

Discussion

According to the data of several authors the serum Pg I level reflects the chief cell mass and the actual synthesis of Pg I in the gastric glands /3, 5, 8/. We have seen Pg I in one and the same individual remain stable in the course of several years /6/. The serum Pg I concentration correlates to both basal and pentagastrin-stimulated amounts of pepsin, secreted into the gastric lumen /5/. It seems, however, that the connection between Pg I and BAO is not firm /1, 3, 4, 5/. We observed a little higher Pg I values (1 year after the operation) in these DU patients whose preoperative BAO was high. In all other cases we were not able to demonstrate different responses of Pg I and BAO. The results are in accordance with the fact that Pg I and HCl are produced by different cells, chief and mucous neck cells and parietal cells respectively.

Our finding in the DU and GU groups agree with those of other authors /1, 9/: Pg I in duodenal ulcer is, on average, higher than in controls or GU patients. However, the main part of the Pg I values in DU cases remain within the limits of the norm. Remarkably high Pg I (> 210 μg/l) occurred only in 13 % of cases. In total 46 % of cases were above the limit of the norm. Hence, a non-increased Pg I level seems to be common of DU patients.

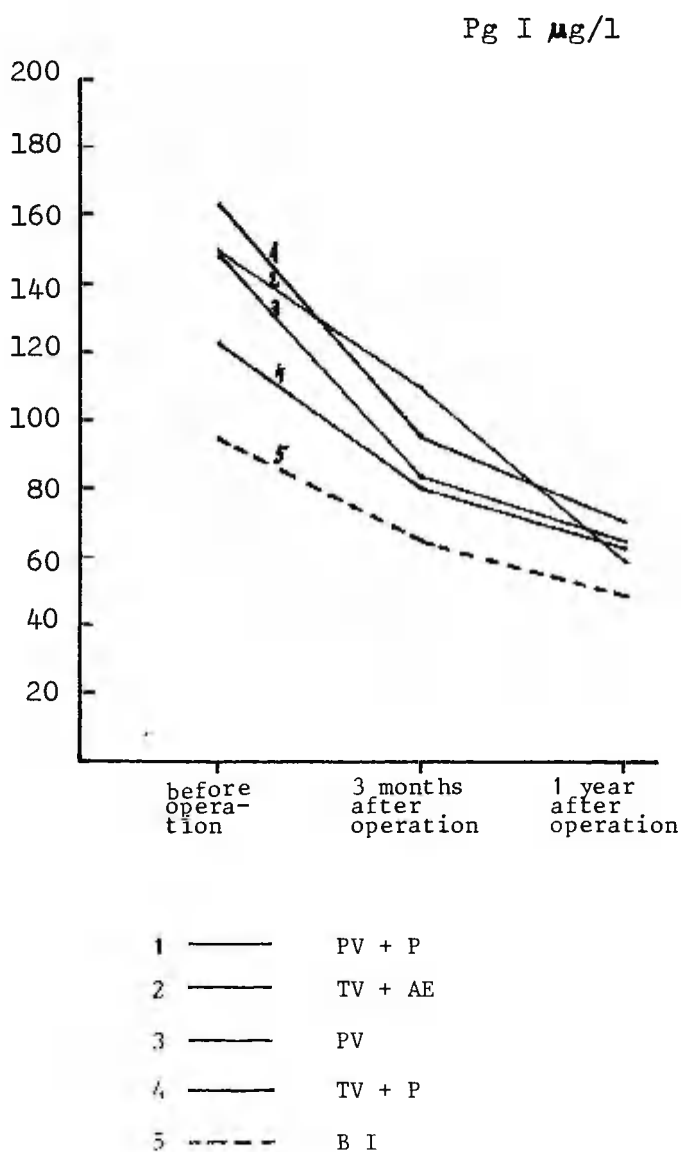


Figure 3. Average decrease of Pg I in DU and GU patients operated by different methods

Selective vagotomy with or without pyloroplasty causes a reduction both in the secretion of pepsin /10, 11/ and serum Pg I /1, 2, 3/ during 1 - 3 postoperative months. Our studies confirm that the decrease of the average Pg I level continues at least up to 1 year, although the rate of the reduction slows down.

At last two prerequisites seem to be essential for the production of Pg I in normal amounts: sufficient number of chief cells and maintenance of vagal innervation. Partial gastrectomy and different types of vagotomy resulted in a similar reduction of Pg I serum values. At the same time the concentration of Pg I did not decrease as much as for example BAO (Fig. 1). In most cases the synthesis of Pg I remained normal during one year after the operation, still it was at a lower level than before the operation.

At the end of the postoperative year abnormally low Pg I was observed in 31 % of DU patients. At that time no changes detectable by light-microscopy were found in the body mucosa. It is not excluded that some changes in chief cells might be present at the subcellular level, as was recently demonstrated in connection with parietal cells after vagotomy /12/. Scanning the divergent individual courses of Pg I after the operations, it seems probable that the chief cells might respond to the cessation of vagal innervation at least in two ways: reduction of Pg I production (majority of cases) or keeping it on the previous level (minority). A longer follow-up period should clarify whether such behaviour after vagotomy continues more than one year.

REFERENCES

1. Samloff I. M., Secrist D. M., Passaro E. Jr. // Gastroent. - 1976. - Vol. 70. - P. 309-313.
2. Lalla M., Paimela H., Räsänen V. // Scand. J. Gastroent. - 1983. - Vol. 18. - P. 397-399.
3. Äärimaa M., Härkönen M., Varis K., Inberg M., Karonen S.-L. // Scand. J. Gastroent. - 1987. - Vol. 22. - P. 956-960.
4. Samloff I. M., Secrist M. D., Passaro E. Jr. // Gastroent. - 1975. - Vol. 69. - P. 1196-1200.

5. Waldum H. L., Burhol P. G., Straume B. K. // Scand. J. Gastroent. - 1978. - Vol. 13. - P. 943-946.
6. Tamm A., Villako K., Härkönen M., Karonen S.-L. // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Vol. 9. - P. 1091-1094.
7. Villako K., Tamm A., Savisaar E., Ruttas M. // Scand. J. Gastroent. - 1976. - Vol. 11. - P. 817-822.
8. Samloff I. M. // Gastroenterology. - 1971. - Vol. 61. - P. 185-188.
9. Ichinose M., Miki K., Furihata C., Kageyama T., Hagashi R., Niwa H., Oka H., Matsushima T., Takahashi K. // Clin. Chim. Acta. - 1982. - Vol. 126. - P. 183-191.
10. Clarke R. J., Allan R. N., Alexander-Williams J. // Gut. - 1972. - Vol. 13, N 11. - P. 894-899.
11. Brückner W. L. // Vagotomy / Ed. by F. Holle, S. Andersson. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1974. - P. 87-88.
12. Äärimaa M., Söderström K.-O., Kalimo H., Inberg M., Nevalainen T. // Scand. J. Gastroent. - 1984. - Vol. 19. - P. 787-797.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕПСИНОГЕНА I В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ

А. Пээтсалу, А. Тамм, М. Хяргонен,
К. Варис, С.-Л. Каронен, Т. Вяли, К. Виллако

Р е з ю м е

Изменения пепсиногена I в сыворотке крови наблюдали у 82 больных язвой двенадцатиперстной кишки и II больных язвой желудка в течение I года после операции. Для лечения больных язвой двенадцатиперстной кишки использовали 4 вида операций: проксимальную ваготомию, проксимальную ваготомию с иссечением язвы и пилоропластикой, стволовую ваготомию с иссечением язвы и пилоропластикой, стволовую ваготомию с антрэктомией. У больных язвой желудка применяли классическую резекцию желудка по Бильроту I.

Результаты исследования подтверждают данные о том, что у больных язвой двенадцатиперстной кишки после ваготомии с пилоропластикой или без нее в течение трех месяцев после операции уровень пепсиногена I в сыворотке крови существенно снижается по сравнению с предоперационным (по нашим данным на 40 %). Снижение уровня пепсиногена I в сыворотке крови продолжается и в течение последующих 9 месяцев, хотя и с меньшей скоростью. Изменения уровня пепсиногена I в сыворотке крови существенно не зависят от метода операции. Эти изменения у больных язвой желудка после резекции желудка по Бильроту I в то же время аналогичны.

SEERUMIPEPSINOGEENI I MUUTUSED PEPTILISE HAAVANDIGA HAIGETEL PEALE ERINEVAID MAOOPERATSIOONE

A. Peetsalu, A. Tamm, M. Härkönen,
K. Varis, I.-L. Karonen, T. Väli,
K. Villako

R e s ü m e e

Seerumipepsinogeen I (Pg I) muutusi jälgiti ühe aasta jooksul 82-1 u. *duodeni* ja 11-1 u. *ventriculi* haigel, keda ei selekteeritud enne operatsiooni. *U. duodeni* haigetel kasutati 4 tüüpi operatsioonimeetodeid: proksimaalne vagotoomia, proksimaalne vagotoomia koos haavandi ekstsisiooniga ja püloroplastikaga, trunkaalne vagotoomia koos haavandi ekstsisiooniga ja püloroplastikaga, trunkaalne vagotoomia koos antrumektoomiaga. *U. ventriculi* haigetele tehti klassikaline maoreseksioon Billroth I järgi.

Uurimistulemused kinnitavad varasemaid andmeid, et 3 kuu jooksul pärast operatsiooni langetab vagotoomia nii püloroplastikaga kui ilma oluliselt Pg I taset, võrreldes operatsioonieelsega, meie andmetel keskmiselt 40 % võrra. Pg I taseme langus jätkub edasi vähemalt 9 kuu jooksul, kuigi tempo aeglustub. Erisuguste operatsioonimeetodite kõrvutamine näitas, et Pg I muutus ei sõltunud oluliselt operatsioonimeetodist. Pg I muutus *u. ventriculi* haigetel pärast Billroth I operatsiooni oli samas ajavahemikus samasugune kui vagotoomia järel.

ASSOCIATION OF *CAMPYLOBACTER PYLORI* WITH GASTRITIS, GASTRIC ULCER AND GASTRIC EROSIONS

S. Niemelä, J. Lehtola, T. Karttunen,
A.-L. Karvonen

University Central Hospital of Oulu,
University Central Hospital of Tampere. Finland

Spiral bacteria have been observed in the human gastric mucosa since the beginning of the century. The detection of a *Campylobacter*-like organism or *Campylobacter pylori* (CP) in inflamed gastric mucosa has aroused active scientific interest in several research centers over the past decade concerning the association of CP with various diseases of the stomach.

On the basis of three different clinical sets of material collected in the Gastroenterological Department of the University Central Hospital of Oulu, we have studied the association of CP with chronic gastritis, gastric ulcer and gastric erosions.

Methods

The series for studying CP and gastritis /1/ consisted of 107 randomly selected outpatients (49 men and 58 women) aged 40 - 71 years (mean \pm SD, 54 ± 8 years), they were all referred to elective gastroscopy. The patients with an operated stomach, suspected liver disease or malignant tumor and the patients with gastric ulcer were excluded. At gastroscopy, eight stepwise biopsies were taken, four from the antrum and four from the body of the stomach.

To study the the association of CP with gastric ulcer /2/, we collected material comprising 33 consecutive patients (16 men and 17 women, mean age \pm SD, 57 ± 8 years, range 41 - 71 years). The controls consisted of 33 age- and sex-matched patients with dyspepsia, but without any signs of gastric or duodenal ulcer at the present endoscopy

or in history. Four biopsies were taken from the antrum and four from the body. In addition, 6 - 10 specimens were taken from the border of the ulcer.

The series of subjects with gastric erosions /3/ consisted of 117 patients collected from an elective endoscopic material (mean age \pm SD, 49 ± 12.2 years, 63 men and 54 women). At least three biopsies were taken from the erosions, and two additional biopsies from the antrum and two from the body of the stomach. The erosions were classified into complete (type I, 23 patients), incomplete (type IIa, 63 patients), incomplete erosions on the prominent prepyloric fold (type IIb, 24 patients) and haemorrhagic erosive gastritis (type III, 7 patients). 115 patients remained in the analysis of CP.

In the histological study, gastritis was graded as normal (0), superficial (1), mild atrophy (2), moderate atrophy (3) and severe atrophy (4). The presence of CP was determined histologically from hematoxylin-eosin stained sections, this method was in good agreement with the results of Warthin-Starry staining and bacteriological culture.

Results

Campylobacter pylori and gastritis. *Campylobacter pylori* was recognized in the gastric mucosa of 38.8 % of all the patients. In the antral mucosa CP was found in 32.4 % and in the body mucosa in 36.6 %. There was no significant sex or age difference between the CP-positive and CP-negative patients. The scores of both antral and body gastritis were significantly higher ($p < 0.001$) in the CP-positive patients than in the CP-negative ones (Figs. 1 and 2). Of the CP-positive cases, 87.9 % had an antral gastritis score of more than one as compared with 27.5 % of the CP-negative cases ($p < 0.01$). The corresponding percentage for body gastritis was 27 and 17.2 (NS).

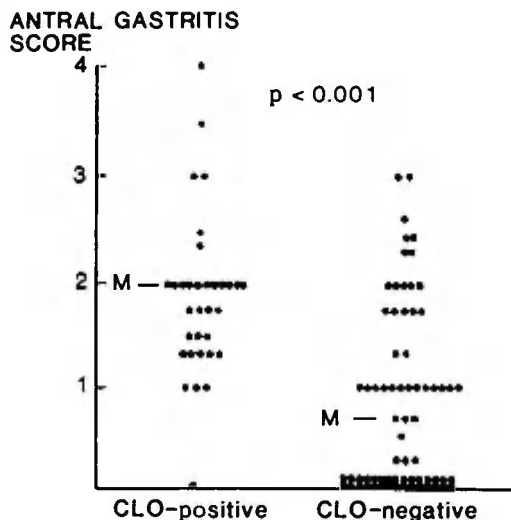


Figure 1. Comparison of antral gastritis scores in patients with and without *Campylobacter*-like organisms (CLO) in the antral mucosa. M = median.

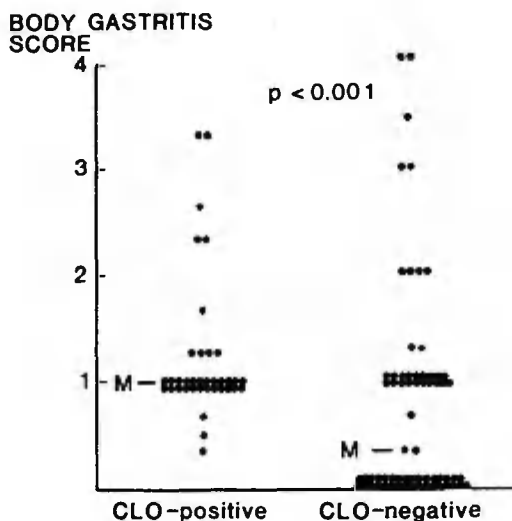


Figure 2. Comparison of body gastritis scores in patients with and without *Campylobacter*-like organisms (CLO) in the body mucosa. M = median.

In addition, a recent analysis /4/ of the same patients showed that the quantity of CP (detected and quantified using Warthin-Starry silver staining) in the gastric mucosa correlates with the severity of antral gastritis.

Campylobacter pylori and gastric ulcer. Of the patients with gastric ulcer, 57.5 % had CP in the mucosa outside the ulcer, which is a significantly higher frequency than 33.3 % obtained from the control subjects with dyspepsia (Table 1). CP was associated with atrophic gastritis of the antrum (score > 1) especially in the non-ulcer group. The patients with ulcer had more often atrophic antral gastritis (78.8 %) than the controls (54.5 %) ($p < 0.05$).

Table 1

Campylobacter-like organism (CLO) in the gastric mucosa in patients with gastric ulcer or dyspepsia

	CLO-positive, no of patients	CLO-negative no of patients
Gastric ulcer	19*	14
Body ulcer	10	9
Antral ulcer	7	5
Combined ulcer	2	0
Non-ulcer dyspepsia	11*	22

* CLO were significantly commoner ($p < 0.05$) in the gastric ulcer patients than in the dyspepsia patients

Campylobacter pylori and gastric erosions. The frequency of CP-positive cases was 66 % in the group with gastric erosions and 67 % in the controls. Nor did the frequency of CP among the patients with different types of erosion differ from the control values. CP was found more often in the gastric mucosa of patients with type IIb erosions (84 %) than in the stomach of patients with erosions of other types (61 %) ($p < 0.05$) (Table 2).

T a b l e 2

Frequency of CP-positive cases among patients
with type IIb erosions compared with all the
other erosion patients

	CP+	CP-	Frequency of CP-positive cases (%)
Patients with type IIb erosions	21	4	84
Other erosion patients	55	35	61

p < 0.05

Comments

Our studies show conclusively that CP is associated with chronic gastritis especially in the antral area. This association, however, does not necessarily mean that there exists a causal relationship between the two phenomena. Several facts suggest that CP is really one etiological factor of chronic antral gastritis: CP can rarely be found in histologically normal mucosa and, also the amount of CP correlates with the severity of antral gastritis. Moreover, studies made elsewhere have shown gastritis to be healed with antibiotic treatment, meanwhile the stomach specimens have turned CP-negative.

CP was associated with gastric ulcer disease, the increased frequency of CP being related to the presence of antral atrophic gastritis. The causality remains to be proven in further studies. CP seems to show no association with gastric mucosal erosions treated as one group. However, type IIb erosions, which have several connections with the duodenal ulcer disease, are associated with CP. Thus, CP may be one etiological factor of the kind of erosions as has been discussed in connection with duodenal ulcer.

REFERENCES

1. Karttunen T., Niemelä S., Lehtola, J., Heikkilä J., Mäentausta O., Räsänen O. *Campylobacter-like organisms and gastritis: Histopathology, bile reflux, and gastric fluid composition* // Scand. J. Gastroent. - 1987. - Vol. 22. - P. 478-486.
2. Niemelä S., Karttunen T., Lehtola J. *Campylobacter-like organism in patients with gastric ulcer* // Scand. J. Gastroent. - 1987. - Vol. 22. - P. 487-490.
3. Lehtola J., Karttunen T., Karvonen A.-L., Niemelä S. Association of *Campylobacter pylori* to gastric erosions // Int. Congress of Gastroent. - Roma, Sept 1988.
4. Niemelä S., Karttunen T., Lehtola J. *Campylobacter pylori*, gastritis and bile reflux / Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Campylobacter pylori*. - Bordeaux, Oct 1988.

**CAMPYLOBACTER PYLORI ПРИ АНТРАЛЬНОМ
ГАСТРИТЕ, ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА И
ЭРОЗИИ ЖЕЛУДКА**

**С. Ниемеля, Ю. Лехтола, Т. Карттунен,
А.-Л. Карвонен**

Р е з ю м е

Исследованы 33 больных язвой тела или антрума желудка, 117 - эрозиями желудка и 107 больных без язвенной болезни. *Campylobacter pylori* обнаружен в первой группе в 77,5 %, во второй - в 66 % и в третьей - в 38,8 % случаев. При сравнении изменений в слизистой оболочке антрума и тела желудка с *Campylobacter pylori* была найдена корреляция антрального гастрита с *Campylobacter pylori* во всех группах исследованных.

**CAMPYLOBACTER PYLORI ANTRUMIGASTRIIDI,
MAOHAAVANDI JA-EROSIOONIDE KORRAL**

**S. Niemelä, J. Lehtola, T. Karttunen,
A.-L. Karvonen**

R e s ü m e e

Haigetest, kellele tehti gastroskoopia, leiti maokorpuse ja -antrumi limaskestas *Campylobacter pylori* 38,8 %-l. Mao korpuse ja antrumi haavandiga haigetest oli *Campylobacter pylori*'t 77,5 %-l ja maoerosioonidega haigetest 66 %-l. Kõikides haigusrühmades korreleerus *Campylobacter pylori* leid antrumigastriidiga.

САНДЫЛОВАНЕР ПЫЛОРИ ПРХ ХРОНИЧЕСКОМ ГАНТРИТЕ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Х.-И.Г. Маароос

Тартуский государственный университет

Campylobacter pylori (СР) обнаружен и изолирован в 1983 г. /5, 10/. К настоящему времени выяснена частота встречаемости СР в слизистой оболочке антральной и фундальной области желудка при язвенной болезни /11, 12, 1, 6, 7/. Однако роль СР в этиологии и патогенезе различных форм язвенной болезни до сих пор недостаточно изучена. Возможно, что соединяющей цепью между возникновением язвы и воздействием СР является хронический гастрит. Характер и степень хронического гастрита при разных формах язвенной болезни различается /13/. Целью нашего исследования было изучить частоту СР при хроническом гастрите, сопутствующем язве желудка или двенадцатиперстной кишки, и при хроническом гастрите без язвы.

Материал и методика

Обследован 301 больной в возрасте от 16 до 78 лет (192 мужчины и 109 женщин). Распределение больных по диагнозам, возрасту и полу приведено в таблице 1.

Диагноз язвенной болезни был установлен традиционными клиническими, рентгенологическими и эндоскопическими методами исследования. Язву на угле желудка или выше его считали язвой желудка, в антральной области — препилорической и в луковице двенадцатиперстной кишки — язвой двенадцатиперстной кишки. В группу больных без язвенного поражения желудка входило 58 лиц (23 мужчин, средний возраст 48 лет, и 35 женщин, средний возраст 50 лет), которых обследовали такими же методами в гастроэнтерологическом отделении по поводу различных жалоб. Но язвенной болезни не обнаружили.

У всех обследованных больных было проведено эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта и взяты биопсионные кусочки из фундуса и антрума желудка (от 4 до 8 кусочков) и из краев язвы желудка. Всего исследовали 2504 биоптата.

Т а б л и ц а 1

**Распределение исследуемых по диагнозам,
полу и возрасту**

Диагноз	Число	Пол		Возраст (средний, границы)	
		М	Ж	М	Ж
Язва двенадцатиперстной кишки	115	81	34	42 (21-78)	44 (22-67)
Язва желудка	105	73	32	50 (18-73)	51 (20-77)
Препилорическая язва	23	15	8	43 (16-66)	59 (44-76)
Больные без язвенной болезни	58	23	35	48 (21-66)	50 (21-78)
Всего	301	192	109		

Все биопсионные кусочки фиксировали в 10 %-ном формалине. Парафиновые срезы окрашивали серебрением по Warthin-Starry, по методу Giemsa без дифференциации и гематоксилином-эозином. Все препараты были оценены с помощью микроскопа "Jenamed-Zeiss" (объектив 40, окуляр 10).

Слизистую оболочку антрума и тела желудка оценивали гистологически по классификации M. Siurala и соавт. /9/:

- нормальная слизистая оболочка;
- поверхностный гастрит (изменения поверхностного эпителия, клеточная инфильтрация без изменения количества желез);
- начальный, умеренный или выраженный атрофический гастрит, т.е. уменьшение количества желез и железистых клеток до их полного исчезновения, которому может сопутствовать инфильтрация и метаплазия. СР в гистологических срезах находится под слоем с лизи вблизи эпителиальных клеток и в фовеолах (рис. 1).

СР оценили в поле зрения по Аруину и др. /11/ до 20 бактерий в поле зрения +, до 50 бактерий ++ и выше 50 +++.



Рис. 1. *Campylobacter pylori* в антральной слизистой оболочке. Окрасивание по Warthin-Starry Об. 40, ок. 6, 3.

В настоящей работе проанализирована взаимосвязь встречаемости кампилобактерии с состоянием слизистой оболочки антрума и тела желудка. Результаты исследования обработаны статистически при помощи χ^2 - метода.

Результаты

В таблице 2 приведены данные о СР при различных формах антрального гастрита в исследуемых группах. При нормальной антральной слизистой СР нашли только в 2 случаях из 16 (в группе больных язвой двенадцатиперстной кишки и в группе больных без язвенной болезни по одному случаю). Чаще всего СР встречался во всех группах обследуемых (в 161 случае из 244) при поверхностном антральном гастрите. Из них при язве двенадцатиперстной кишки в 74 случаях из 101, при язве желудка - в 38 из 75, при препилорических язвах - в 18 из 22 и у больных без язвенной болезни - в 31 случае из 43. При атрофическом антральном гастрите кампилобактерположительных случаев было обнаружено 12 из 43. Из них при язве двенадцатиперстной кишки - в 3 случаях из 6, при язве желудка - в 7 из 26 и в группе больных без язвенной болезни - в 2 случаях из 5 (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Частота кампилобактерположительных случаев при различных изменениях антральной слизистой оболочки в исследуемых группах

Слизистая оболочка антрума	Язва двенадцатиперстной кишки	Язва желудка	Препилорическая язва	Больные без язвенной болезни	Общее число
Нормальная	1/4	0/4	-	1/10	2/18
Поверхностный гастрит	74/101	38/75	18/22	31/43	161/244
Атрофический гастрит (начальный, умеренный, выраженный)	3/6	7/26	0/1	2/5	12/43
Общее число кампилобактерположительных случаев	78/115	45/105	18/23	34/58	175/301
		общее число больных с ответственными изменениями в слизистой оболочке			

Частота положительных СР случаев по диагнозам статистически достоверно не различалась в границах как поверхностного, так и атрофического антрального гастрита ($p > 0,05$).

В таблице 3 приведены данные СР при различных формах фундального гастрита в исследуемых группах.

Т а б л и ц а 3

Частота кампилобактерположительных случаев при различных изменениях в фундальной слизистой оболочке в исследуемых группах

Слизистая оболочка тела желудка	Язва двенадцатиперстной кишки	Язва желудка	Пре-пилорическая язва	Больные без язвенной болезни	Общее число
Нормальная	9/25	3/7	0/2	3/16	15/51
Поверхностный гастрит	31/86	29/48	13/19	13/21	86/174
Атрофический гастрит (начальный, умеренный, выраженный)	1/3	26/50 ⁺	1/2	2/21 ⁺⁺	30/76
Общее число	41/115	58/105	14/23	18/58	131/301

$$\chi^2 + - ++ = 11,7 \quad p < 0,001$$

кампилобактерположительные случаи

общее число больных с соответственными изменениями в слизистой оболочке

У больных с нормальной фундальной слизистой СР был найден всего в 15 случаях из 51. При этом разницы в числе кампилобактерположительных случаев по диагнозам не было ($p > 0,05$).

У больных поверхностным фундальным гастритом СР был обнаружен всего в 86 случаях из 174. В группе язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, препилорической язвы и у больных без язвенной болезни соответственно 29 из 48, 31 из 86, 13 из 19 и 13 из 21, и статистически достоверной разницы между ними не выявлено ($p > 0,05$).

При атрофическом фундальном гастрите во всех исследуемых группах кампилобактерположительных случаев

встречалось 30 из 76 (табл. 3). Из них при язве двенадцатиперстной и препилорической язве — по одному случаю, при язве желудка — в 26 случаях из 50 и в группе больных без язвы — в 2 из 19. Сопоставляя частоту СР атрофической фундальной слизистой при язве желудка и у больных без язвы, выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,001$). Кампилобактерположительными или в антральной или в фундальной слизистой оболочке оказались при препилорических язвах 90 % случаев, при язве луковицы двенадцатиперстной кишки — 74 % случаев, при язве желудка — 68 % и в группе больных без язвы — 57 % случаев. Разницы в частоте СР среди больных язвенной болезнью и без язвы не было обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

В нормальной слизистой оболочке СР встречается только в отдельных случаях, при этом чаще при нормальной фундальной слизистой оболочке и реже — при нормальной антральной слизистой оболочке. На это обратили внимание D.M. Jones и соавт. /3/ и W.L. Peterson и соавт. /7/. Они подчеркивают, что СР может находиться в нормальной фундальной слизистой, но в антральную слизистую СР обычно переселяется только при изменениях слизистой оболочки. По нашим результатам выяснилось, что частота СР в слизистой оболочке как антральной, так и фундальной области резко возрастает в связи с поверхностным гастритом. На взаимосвязь СР с поверхностным гастритом указывают и литературные данные /2, 6, 8/. Найдено, что частота кампилобактерположительных случаев с различными формами язв и без них не различается среди групп, если взять за основу сравнение степени гастрита в различных группах /8/. Мы не нашли разницы частоты СР в антральной и фундальной слизистой оболочке у больных поверхностным гастритом при язвенной болезни, а также у больных без нее. Только при атрофическом фундальном гастрите частота СР при язве желудка отличалась от таковой при других формах язв, а также от частоты в группе больных без язвенной болезни.

До сих пор при язве желудка и особенно в фундальной слизистой оболочке исследован СР в маленьких группах больных. Поэтому трудно сопоставлять наши результаты с данными других авторов. Необходимо подчеркнуть, что сопутствующий язве желудка хронический гастрит имеет различный характер по сравнению с самостоятельным хроническим гастритом /4/. Вполне возможно, что

особенности в частоте СР при атрофическом гастрите фундальной области при язве желудка являются еще одним показателем различного характера названной формы гастрита.

Таким образом, по результатам проведенной работы следует заключить, что число кампилобактерположительных случаев связано чаще всего с наличием поверхностного антрального и фундального гастрита, независимо от того, является гастрит самостоятельной болезнью или сопутствующим язвенной болезни.

При этом разницы в частоте СР среди больных язвенной болезнью и без нее обнаружено не было. При атрофических формах антрального и фундального гастрита число кампилобактерположительных случаев уменьшается. При атрофическом фундальном гастрите СР встречается преимущественно в группе больных язвой желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaser M.J. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease // *Gastroent.* - 1987. - Vol. 93. - P. 371 - 383.
2. Chen X.G., Correa P., Offerhaus H., Rodrigue E., Janney T., Hoffmann E., Fox J., Hunter F., Diavolitsis S. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring campylobacter-like organisms // *Amer. J. Clin. Path.* - 1986. - Vol. 86. - P. 575 - 582.
3. Jones D.M., Eldridge J., Fox A.J., Sethi P., Whorwell P.J. Antibody to the gastric campylobacter-like organisms ("Campylobacter pyloridis"): Clinical correlations and distribution in the normal population // *J. Med. Microbiol.* - 1986. - Vol. 22. - P. 57 - 62.
4. Maaroos H.-I., Salupere V., Uibo R., Kekki M., Sipponen P. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients // *Scand. J. Gastroent.* - 1985. - Vol. 20. - P. 198 - 204.
5. Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* - 1983. - Vol. 1. - P. 1273 - 1275.

6. Marshall B.J., McGeachie D.B., Rogers P.A., Glancy R.J. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease // Med. J. Aust. - 1985. - Vol. 142. - P. 439 - 444.
7. Peterson W.L., Lee E.L., Feldman M. Gastric campylobacter like organisms in healthy humans: Correlation with endoscopic appearance and mucosal histology // Gastroent. - 1986. - Vol. 90. - P. 1585.
8. Sipponen P., Varis K., Cederberg A., Salmi H., Sepäälä K., Ihämäki T., Kosunen T.U. Campylobacter pylori is associated with chronic gastritis but not with active peptic ulcer disease // APM. - 1988. - Vol. 15. - P. 96:00 - 00.
9. Siurala M., Kivilaakso E., Sipponen P. Gastritis // Klinische Gastroenterologie / Eds. by L. Demling, S. Domschke. - Stuttgart: Georg Thieme Verlag. - 1984. - Bd. I. - S. 321 - 337.
10. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. - 1983. - P. 1273 - 1275.
11. Аруин Л.И., Смотровая И.А., Ильченко А.А. Campylobacter pyloridis при язвенной болезни // Арх. пат. - 1988. - Т. 1, вып. 2. - С. 13 - 18.
12. Маароос Х.-И.Г. Campylobacterium pylori в гистологических препаратах гастробиопсионного материала у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки // Здрав. охр. Сов. Эстонии. - 1987. - № 6. - С. 406 - 408 (на эст. яз.).
13. Салупере В.П. Проблема хронического гастрита. - Таллинн: Валгус, 1978.

CAMPYLOBACTER PYLORI IN CHRONIC GASTRITIS AND PEPTIC ULCER

H.-I. Maaroos

S u m m a r y

301 patients with duodenal, gastric and prepyloric ulcers and non-ulcer controls were examined in order to find out whether *Campylobacter pylori* is related to the ulcer itself or to co-existing chronic gastritis. Histological sections from the antral and body mucosa were stained with Warthin-Starry, Giemsa and hematoxylin-eosin. *Campylobacter pylori* was strongly associated with chronic superficial gastritis in both ulcer and non-ulcer patients and in the antral as well as body mucosa. No differences were found in the frequency of *Campylobacter*-positive cases between ulcer patients and non-ulcer controls when the comparison was done within this category of chronic gastritis ($p > 0.05$). In atrophic body gastritis gastric ulcer patients have *Campylobacter pylori* more often than non-ulcer controls ($p < 0.001$). The bacteria were only occasionally observed in the normal mucosa.

CAMPYLOBACTER PYLORI MAOHAAVANDI, KAKSTEISTSORMIKUHAAVANDI JA KROONILISE GASTRIIDI HAIGEIL

H.-I. Maaroo

R e s ü m e e

Selgitamaks seoseid *Campylobacter pylori* esinemuse ning kroonilise gastriidi eri vormide ning raskusastmete vahel uuriti 301 mao- ning kaksteistsõrmikuhaavandi ja kroonilise gastriidi haiget. Antrumist ja korpusest võetud proovitükid värviti Warthini-Starry ja Giemsa meetodeil ning hematoksüliin-eosiiniga. Kõige sagedamini leiti *Campylobacter pylori*'t antrumi ja korpuse pinnagastriidi korral ning selle gastriidivormi korral puudus erinevus *Campylobacter pylori* sageduses kaksteistsõrmiku-, mao- ja prepüloorse haavandi ning iseseisva kroonilise gastriidi korral ($p > 0,05$). Maohaavandahaigeil oli aga sagedamini kui teistel haigeil kampülobakterpositiivset atroofilist korpusegastriiti. Normaalses maolimaskestas leiti *Campylobacter pylori*'t vaid üksikjuhtudel.

USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IIIC12 IN CHARACTERIZATION OF GASTRIC MUCOSA

T. Vorobjova, R. Uibo, H.-I. Maarooe,
K. Krohn

Tartu State University,
Institute of Biomedical Sciences,
Tampere University

Recent results of several authors /2, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15/ have shown that in simple as well as in glandular epithelia one can find a group of glycoproteins of high-molecular weight called epithelial membrane antigens (EMA) which are reactive to antibodies of human milk fat globule membranes (HMFG). EMA has been described as epithelial markers /6, 9, 10, 13, 14/. It has also been shown that the display of these glycoproteins is induced or augmented by certain inflammatory and neoplastic states suggesting that they could be used as markers of activation or proliferation and indicators of epithelial differentiation in the studied tissues /9, 10/.

The present study was undertaken to investigate the expression of the EMA in different states of gastric mucosa.

Material and method

The gastric mucosa specimens were obtained from 115 patients treated at the Gastroenterological and Oncological Departments of Tartu University Clinic. Twelve patients (mean age 67.0 ± 9.3) out of these 115 had gastric adenocarcinoma (diffuse type in one, intestinal type in 5, undifferentiated in 6 cases). The tumor was localised in the antrum in 5 cases, in the fundus in 4 and in both the antral and fundal part of the stomach in 3. In these cases the material for immunohistochemical study was obtained from 8 (by subtotal resection) or from 10 (by gastrectomy) different areas of the operated stomach (from the tumor, the presumable edge of the tumor, the antrum, the body and cardia- two specimens from the symmetrical parts of each).

103 patients had a benign gastric disease: gastric ulcer in 59, duodenal ulcer in 32, both ulcers in 5, praepyloric erosions in 4 and chronic gastritis without ulcer in 3 cases. The mean age was 46.5 ± 12.2 . In these patients biopsy specimens from the antrum, the fundus and the gastric ulcer edge were used for immunohistochemical studies.

All specimens, either by biopsy or from the operated stomach, were routinely fixed in neutral formalin and embedded in paraffin. They were studied by the peroxidase-antiperoxidase (PAP) method /11/ using mouse monoclonal antibodies (MoAb) - IIIC12, generated against HMFG membrane antigens and characterised by K. Krohn et al. and P. Ashorn et al. elsewhere /1, 7/. For control experiments unrelated mouse MoAb (HMG-4 $\frac{1}{2}$ /3F5/) were obtained from the Department of Biotechnology of the Institute of General and Molecular Pathology (Tartu State University).

The counterstain was performed by haematoxylin.

The selection of MoAb of HMFG to be used in the total study material was carried out in four cancerous and four antral or fundal gastric mucosa specimens obtained from a patient with the intestinal type of carcinoma. From 10 different MoAb only the MoAb IIIC12 and IVC7 gave positive reactions. As MoAb IIIC12 showed reactions to cancerous as well as noncancerous gastric mucosa, contrary to antibody IVC7 which reacted only with a specimen from the antral mucosa, the former was chosen for further studies.

Results and discussion

Positive reactions (dark brown granules in the cytoplasm of the epithelial cells of fundal and antral glands) were revealed in all except one patient with gastric carcinoma. This was a 62-year-old female with the intestinal type of adenocarcinoma in the fundal region. However, in the other patients positive reactions to MoAb IIIC12 were seen only in half (in 50 out of 104, 48 %) of the studied specimens. The gastric tissue of only one patient (a 57 year-old male) with a fundal and antral carcinoma gave positive reactions to sections from all 10 areas. In that case all three types of adenocarcinoma (intestinal, diffuse and undifferentiated) were found in the same stomach.

In patients with benign gastric and duodenal diseases a positive reaction was found in 23 patients and altogether in 30 out of 234 studied biopsy specimens (12.8 %). There was no significant difference between the number of positive cases in the specimens from the antrum, body and ulcer edge ($p > 0.05$). Neither was there any statistically significant difference in the number of positive cases in patients with and without gastritis ($p > 0.05$).

Our results show that the percentage of positive reactions in studied specimens of gastric cancer patients was higher (48 %) than in nonmalignant gastric diseases (12.8 %) ($p < 0.05$). But it is important to note that the tissue samples used for immunohistochemical study in the cases of operated stomachs were much bigger than the biopsy specimens. Taking into account the heterogeneity of the obtained positive reactions in tissue /4, 14/ and the difference in size of the studied specimens, it is supposed that the possibility of detecting antigen-positive tissue regions in samples from operated stomachs can be greater than in biopsy specimens.

Moreover, the heterogeneity of antigen expression could account for the fact that not all of the studied tissue samples from a cancerous stomach gave positive reactions.

The comparison of our results with the data provided by other authors is complicated by the fact that investigating EMA in gastric tissue they have used MoAb which detect other antigenic determinants of EMA /3, 9, 10, 12, 13, 14/.

However, at the present time most of the authors suggest that EMA is an epithelial marker and MoAb directed against EMA can have diagnostic value in the recognition of epithelial lineage in neoplastic cells and in the identification of metastases /9, 10, 13, 14/.

Our results show rather a high frequency of positive reaction in normal gastric tissue (in $\frac{1}{2}$ of the studied patients with nonmalignant gastric diseases) and that leads us to the opinion that MoAb IIIC12 reacting to a certain EMA epitope is not promising for differentiating between a normal and malignant gastric mucosa.

On the basis of our study we can conclude that the occurrence of EMA detected by MoAb IIIC12 is not correlated with any certain gastric mucosal state like those in nonmalignant or malignant gastric diseases.

Acknowledgements. The authors are indebted to the colleagues in the Oncological Clinic for providing resection material, especially to Dr. M.-A. Reintam and Dr. H. Saar for their histological assessment of cancer tissue samples.

REFERENCES

1. Ashorn P., Krohn K. Characterization and parietal purification of human milk fat globule membrane antigens by polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting using monoclonal antibodies // *Int. J. Cancer.* - 1985. - Vol. 35. - P. 179-184.
2. Ashorn P. Human milk fat globule membrane antigens as diagnostic markers for ovarian carcinoma: Academic Dissertation // *Acta Univ. Tamperensis: Ser. A.* - 1987. - Vol. 228.
3. Foster C.S., Edwards P. A. W., Dinsdale E. A., Neville A. M. Monoclonal antibodies to the human mammary gland. Part I: Distribution of determinants in non-neoplastic mammary and extra mammary tissues // *Virhows Arch./Pathol. Anat.* - 1982. - Vol. 394. - P. 279-293.
4. Edwards P. A. W. Heterogeneous expression of cell-surface antigens in normal epithelia and their tumours, revealed by monoclonal antibodies // *Brit. J. Cancer.* - 1985. - Vol. 51. - P. 149-160.
5. Helle M., Krohn K. Immunohistochemical reactivity of monoclonal antibodies to human milk fat globule with breast carcinoma and with other normal and neoplastic tissues // *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.: Sect. A.* - 1986. - Vol. 94. - P. 43-51.
6. Heyderman E., Steele K., Ormerod M. G. A new antigen on the epithelial membrane: Its immunoperoxidase localisation in normal and neoplastic tissues // *J. Clin. Path.* - 1979. - Vol. 32. - P. 35-39.

7. Krohn K., Ashorn R., Helle M. Generation of monoclonal antibodies to human milk-fat globule membrane antigens, with special reference to a precipitable secretory product of breast and ovarian carcinomas // Tumor Biology. - 1984. - Vol. 6. - P. 13-23.
8. Ormerod M. G., Steele K., Westwood J. H., Mazzini M. N. Epithelial membrane antigen: Partial purification, assay and properties // Brit. J. Cancer. - 1983. - Vol. 48. - P. 533-541.
9. Pinkus G. S., Kurtin P. J. Epithelial membrane antigen: A diagnostic discriminant in surgical pathology: Immunohistochemical profile in epithelial, mesenchymal, and hematopoietic neoplasms using paraffin sections and monoclonal antibodies // Hum. Path. - 1985. - Vol. 16. - P. 929-940.
10. Sloane J. P., Ormerod M. G. Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology // Cancer. - 1981. - Vol. 47. - P. 1786-1795.
11. Sternberger L. A., Hardy P. H., Cuculis J. J., Meyer H. G. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes // J. Histochem. Cytochem. - 1970. - Vol. 18. - P. 315-333.
12. Thomas P., Battifora H. Keratins versus epithelial membrane antigen in tumor diagnosis: An immunohistochemical comparison of five monoclonal antibodies // Hum. Path. - 1987. - Vol. 18. - P. 728-734.
13. Zotter S., Lossnitzer A., Kunze K.-D., Müller M., Hilkens J., Hageman P. Epithelial markers for paraffin-embedded human tissues: Immunohistochemistry with monoclonal antibodies against milk fat globule antigens // Virchows Archiv./Path. Anat./. - 1985. - Vol. 406. - P. 237-251.
14. Zotter S., Lossnitzer A., Kunze K. D., Müller M. Immunhistochemischer Nachweis von Gewebemarkern in der histopathologischen

Diagnostik // Zentralbl. Allg. Path. Pathol.
Anat. - 1986. - Bd. 132. - S. 181-191.

15. Авдеев Г.И., Якубовская Р.И., Александер С.К.
и др. Изучение антигенной структуры нор-
мальных и малигнизированных тканей молоч-
ной железы // Вопр. онкол. - 1983. - № 11.
- С. 33-37.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ IIIC12 ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Т.А. Воробьева, Р.М. Уйбо,
Х.-И.Г. Маароос, К. Крун

Р е з ю м е

На наличие эпителиального мембранного антигена (ЭМА) исследовалась слизистая оболочка желудка 12 больных аденокарциномой желудка (резекционный материал) и 103 больных с неопухолевыми заболеваниями желудка (биопсийный материал). В реакции пероксидазы-антипероксидазы, проводимой на парафиновых срезах, использовали моноклональные антитела (МАТ) IIIC12 к антигенам, расположенным на мембранах жировых глобул грудного молока.

Выяснилось, что ЭМА, выявляемый МАТ IIIC12, встречается в 48 % обследованных участков ткани желудка больных раком и в 12,8 % случаев немалигнизированной слизистой оболочки желудка.

Исследованный ЭМА не является характерным для какого-либо определенного состояния, а также участка слизистой оболочки желудка.

**MONOKLOONSETE ANTIKEHADE IIIC12
KASUTAMINE MAOLIMASKESTA SEISUNDI
HINDAMISEL**

**T. Vorobjova, R. Uibo, H.-I. Maaroos,
K. Krohn**

R e s ü m e e

Epiteliaalmembraani antigeeni (EMA) esinemust maolimaskestas uuriti 12-1 maovähihaigel ja 103-1 healoomuse maohaigusega patsiendil. Peroksidaas-antiperoksidaas-reaktsioon tehti maoresektsoonipreparaatidest ja -biopsiatest valmistatud parafiinilõikudel, kasutades rinnapiima rasva-gloobuli membraanivastaseid monokloonseid antikehi (MAK) IIIC12.

Leiti, et EMA, mille määrab MAK IIIC12, esineb maovähi korral 48 %-l ja healoomuste maohaiguste korral 12,8 %-l uuritud preparaatidest.

Uuritud EMA ei ole iseloomulik ühele või teisele maolimaskesta seisundile ega piirkonnale.

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

О. А. Куртенков

Институт экспериментальной и
клинической медицины МЗ ЭССР

Наличие аутоиммунных реакций у онкологических больных, а также экспериментальные свидетельства о протективной роли аутоенсибилизации к нормальным антигенам при раке /11, 17/ предполагают участие аутоиммунных механизмов в патогенезе опухолевого роста. Взаимоотношения аутоиммунных и противоопухолевых реакций остаются неясными, в том числе и для локализаций, где частота аутоиммунных реакций велика и при неопухолевой патологии /2, 9, 18/. Тот факт, что многие опухолеассоциированные антигены, выявляемые моноклональными антителами, являются нормальными клеточными антигенами или их метаболическими предшественниками, все настойчивее возвращает к этой проблеме, которой пока не придавалось должного значения.

С изложенных позиций были предприняты параллельные исследования иммунных реакций на экстракты опухолей и нормальной слизистой оболочки желудка у больных раком и неопухолевыми заболеваниями желудка. В качестве рабочей гипотезы аутоиммунные реакции рассматриваются как фактор, модифицирующий противоопухолевую резистентность организма.

Материал и методика

Исследования выполнены у 224 больных раком желудка, 46 больных неопухолевыми заболеваниями (язва желудка - 28, полипоз - 13 и атрофический гастрит - 5) и у практически здоровых лиц - 33. Водно-солевые изотонические или 3М KCl экстракты опухолей и слизистой оболочки готовили по ранее описанным методикам /3, 16/. Тест торможения прилипания лейкоцитов (ТТЛЛ) выполнен в микромодификации /4/. Циркулирующие антитела IgG класса к антигенам опухолевых и тканевых экстрактов определяли иммуноферментным методом в плоскодонных планках (Linbro, CSEA) с использованием кроличьего IgG

против IgG человека, конъюгированного со щелочной фосфатазой (Flow Labs., США). Результат выражали в мкг IgG/мг белка экстракта, используя в качестве стандарта IgG человека. Антисыворотка к нормальной слизистой оболочке получена по схеме иммунизации, описанной Л. Людоговской, 1968 /6/, и адсорбирована нормальной плазмой крови, полимеризованной глутаральдегидом /12/. Последний метод использован также для адсорбции опухолевых экстрактов антисывороткой. Математическая обработка выполнена с использованием критериев t и χ^2 . Показатели выживаемости больных раком желудка оценивали моментным методом /15/.

Результаты и их обсуждение

Обобщенные данные (табл. 1) свидетельствуют о высокой частоте положительных реакций на экстракты слизистой оболочки при неопухолевых заболеваниях и раке желудка. Около 15 % здоровых лиц реагировали на экстракты слизистой, что достоверно ниже, чем в других изученных группах ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание отсутствие существенных различий в частоте ответов на опухолевые и тканевые экстракты в каждой из групп и близость результатов при использовании аутологичных и аллогенных сочетаний при раке.

Т а б л и ц а 1

Результаты параллельного тестирования с экстрактами опухолей и слизистой оболочки желудка в ТТПЛ

Группы		Число положительных реакций и их частота (%) на экстракты	
		опухоли	слизистой оболочки
Рак желудка (аппендикулярная система)	224	98 (43,75 %)	86 (38,4 %)
Рак желудка (аутологичная система)	16	7 (43,7 %)	6 (37,5 %)
Неопухолевые заболевания желудка	46	14 (30,4 %)	20 (43,4 %)
Контроль	33	3 (12,1 %)	5 (15,1 %)

Однако при рассмотрении тех же данных в зависимости от стадии процесса (рис. 1) можно увидеть, что реактивность на опухолевые экстракты практически не зависит от стадии, тогда как сенсibilизация на экстракты слизистой оболочки нарастает, достигая максимума в III стадии (45 %), при 10 % - в I стадии ($\chi^2 = 7,16$; $p < 0,01$). В последнем случае частота реакций сравнима с таковой в контроле и достоверно меньше, чем в группе "неопухолевые заболевания" ($\chi^2 = 5,56$; $p < 0,05$). Анализ четырех возможных вариантов ответа (табл. 2) показывает, что изолированные реакции только на экстракты опухоли (ОП + СЛ -) при неопухолевых заболеваниях практически не встречаются.

Т а б л и ц а 2

Варианты ответа на экстракты опухоли и слизистой оболочки желудка

Вариант ответа		Рак желудка		Неопухолевые заболевания
опухоль (ОП)	слизистая (СЛ)	алло-система	ауто-система	
+	+	57	3	13
-	-	97	6	25
+	-	41	4	1
-	+	29	3	7

(+) и (-) положительная и отрицательная реакции в ТТПЛ

Напротив, при раке желудка такой вариант ответа составил 57,1 % и 41,8 % среди положительных реакций на опухолевые экстракты, соответственно, для аутологичных и аллогенных сочетаний ($p < 0,05$ для аллогенной системы в сравнении с неопухолевыми заболеваниями).

Следуя логике распределения приведенных вариантов, можно предполагать, что частота варианта ОП + СЛ + при неопухолевых заболеваниях желудка связана с реакциями на антигены слизистой оболочки, присутствующие в опухолевых экстрактах, так как представлена главным образом сочетанием ответов на оба типа экстрактов. При иммуноадсорбции опухолевых экстрактов антителами к нормальной слизистой в 2 случаях из 7 положительная реакция в ТТПЛ не выявлялась после адсорбции, что говорит об участии нормальных антигенов в сенсibilизации лейкоцитов к опухолевым экстрактам. Другим аргументом является отчетливая органная специфичность реакций при перекрестных исследованиях больных раком желудка и грудной железы /8/.

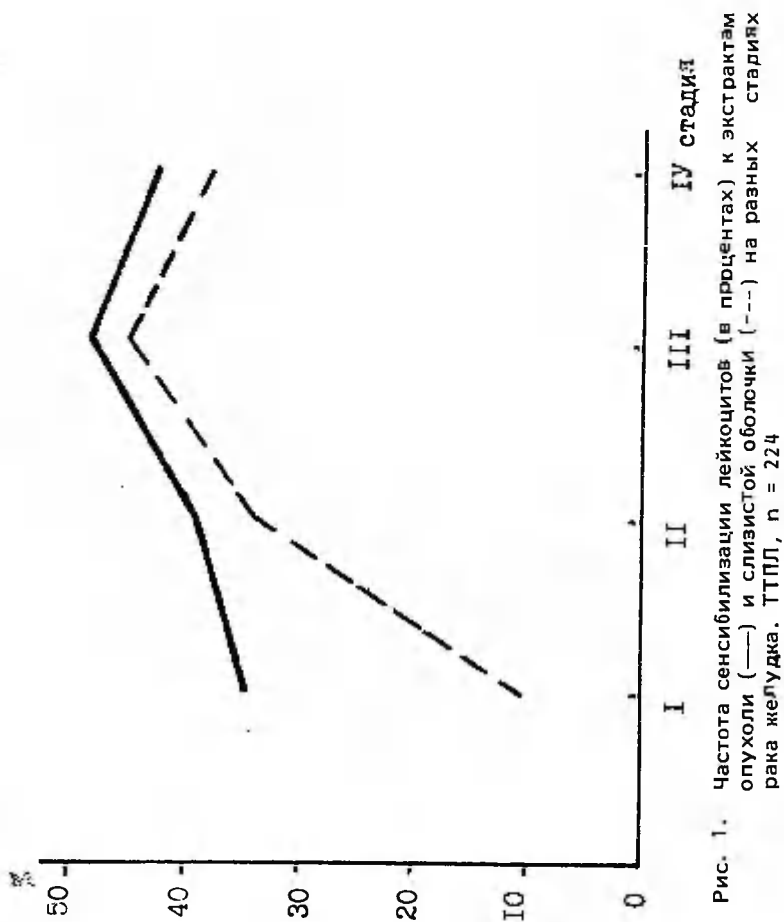


Рис. 1. Частота сенсibilизации лейкоцитов (в процентах) к экстрактам опухоли (—) и слизистой оболочки (- - -) на разных стадиях рака желудка. ТПДЛ, n = 224

Содержание в крови IgG антител, реагирующих с экстрактами нормальной слизистой оболочки, было достоверно повышено преимущественно на поздних стадиях рака желудка, а также у больных неопухольными заболеваниями (более, чем в два раза по сравнению с контролем).

Сопоставление с отдаленными результатами лечения выявило лучшие показатели выживаемости у положительно реагирующих на экстракты слизистой оболочки оперированных больных с III стадией заболевания, не получавших других видов терапии (рис. 2); различия сохраняются на всех этапах, находясь на границе статистической достоверности ($t = 1,8 - 1,85$). Показательно, что аналогичная тенденция наблюдается и в группе больных, получавших превентивную химиотерапию (фторурацил, рис. 3).

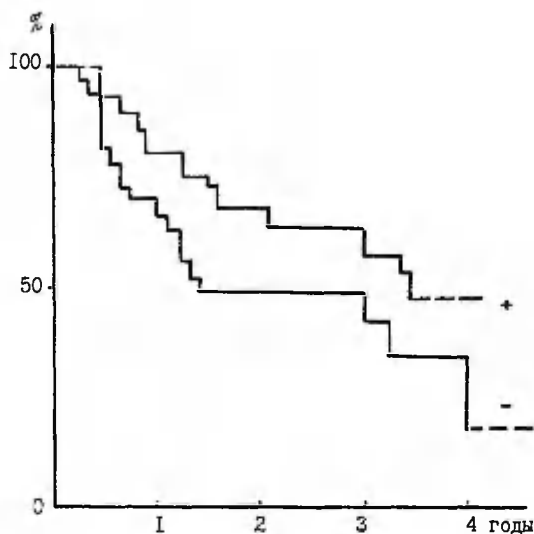


Рис. 2. Показатели выживаемости больных раком желудка (III стадия, без химиотерапии) при наличии (+) и отсутствии (-) сенсibilизации к экстрактам слизистой оболочки желудка ($n = 63$)

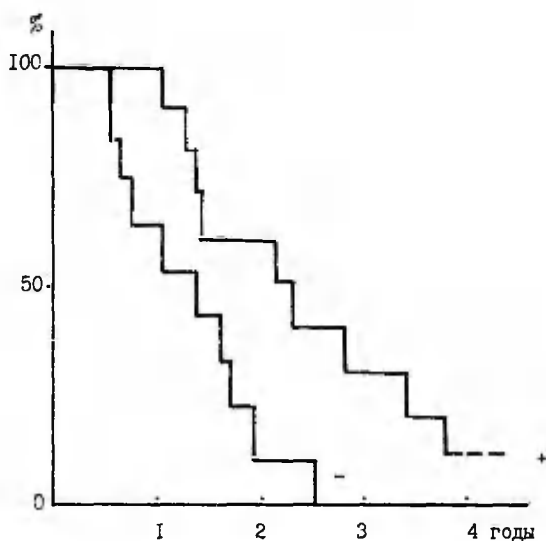


Рис. 3. То же в группе больных, получавших профилактическую химиотерапию (5-фторурацил, $n = 24$)

Редкость аутоиммунных реакций на ранних стадиях рака желудка дает основание рассматривать пик таких реакций в III стадии как вторичный феномен опухолевого роста. Факт тем более обращающий на себя внимание, что частота аутоиммунных реакций при неопухолевых заболеваниях составляет 43 %. В этой связи уместно указать на снижение титра аутоантител к обкладочным клеткам при возникновении опухоли и редкость регистрации аутоиммунных реакций у больных раком желудка и их родственников /9, 10, 13, 14/. В совокупности с нашими данными о благоприятном влиянии аутоиммунных реакций на результаты лечения изложенное позволяет рассматривать отмеченный феномен как состояние диспозиции к возникновению рака желудка. В этом смысле динамика аутоинсенсбилизации при неопухолевых заболеваниях может быть использована как один из критериев для конкретизации групп риска по раку желудка.

Лучший прогноз у больных с наличием аутоиммунных реакций свидетельствует о принципиальной возможности модуляции противоопухолевой резистентности с помощью иммунных реакций к антигенам исходной ткани. Ранее нами было показано, что клеточный иммунный ответ на опухолевые экстракты обнаруживает противоположную связь с прогнозом /5/, что трактовалось с точки зрения концепции иммуностимуляции. Аутоиммунные реакции, возможно, играют роль конкурирующего механизма, блокирующего иммунные реакции на другие опухолеассоциированные антигены, в частности эмбриоспецифические антигены, которые могут быть мишенью для иммуностимуляции роста опухоли /1/. Другим объяснением может быть влияние аутоиммунизации на активность естественных киллеров /7/.

Таким образом, аутоиммунные реакции на нормальные антигены исходной ткани являются дополнительным свидетельством наличия патологического процесса в желудке и показателем обширности опухолевого поражения. Характерные стадийные зависимости указывают на вторичную природу феномена. Исследование этих реакций - необходимый контроль специфичности реакций на опухолевые экстракты. Наконец, основываясь на отмеченных взаимоотношениях с прогнозом, это один из потенциальных подходов к модификации противоопухолевой резистентности организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.И., Ерхов В.С., Славина Е.Г. Иммуностимуляция роста опухоли // Новые подходы к вопросам иммунологии рака. - Томск, 1984. - С. 30 - 46.
2. Вельбри С.К. Значение иммунологических исследований при панкреатитах // Тер. арх. - 1977. - № 2. - С. 142 - 147.
3. Куртенок О.А. Показатели клеточного иммунитета при раке желудочно-кишечного тракта // Вопр. онкол. - 1976. - № 10. - С. 14 - 18.
4. Куртенок О.А. Микрометод теста торможения прилипания лейкоцитов с флуоресцентной оценкой результатов реакции // Лабор. дело. - 1979. - № 1. - С. 11 - 12.
5. Куртенок О.А., Милыхина Л.М. Сенсибилизация к аллогенным экстрактам опухоли и слизистой оболочки желудка в тесте торможения прилипания лейкоцитов и эффект химиотерапии у больных раком желудка // Тез. докл. Всесоюз. симпозиума "Актуальные вопросы иммунотерапии опухолей". - Рига, 1988. - С. 5 - 6.
6. Людоговская Л.А. Получение и обработка иммунных сывороток // Иммунохимический анализ. - М., 1968. - С. 5 - 20.
7. Малыгин А.М., Погодина О.Н., Фель В.Я. Аутоенсибилизация лимфоидных клеток как фактор противоопухолевой резистентности // Актуальные вопросы онкологии. - Ереван, 1982. - С. 490-492.
8. Рятсеп В.И., Куртенок О.А., Никитин Ю.Г., Милыхина Л.М. Противоопухолевый иммунитет у человека по данным теста торможения прилипания лейкоцитов // Вопр. онкол. - 1980. - № 8. - С. 3 - 8.
9. Салупере В.П., Явойшс А.И., Пеэрс Э.Э., Нутт Х.Р. Иммунологическое исследование больных хроническим гастритом // Клин. мед. - 1976. - Т. 52, № 4. - С. 97 - 100.
10. Салупере В.П., Уйбо Р.М., Калликорм А.П., Цильмер К.Я. Роль желудочной иммунологии, определения гастрина и множественной прицельной биопсии для классификации и прогнозирования

- хронического гастрита // Уч. зап. Тарт. ун-та.
- 1979. - Вып. 485. - С. 21 - 27.
11. Фель Ф.Я., Наньшин А.Г. Рост опухолей при иммуни-
зации животных нормальными исходными тканями
// Вопр. онкол. - 1971. - Т. 17, № 7. - С. 53
- 55.
 12. Avrameas S., Ternynck T. Gross-linking of proteins
with glutaraldehyde and its use for the pre-
paration of immunosorbents // Immunochemistry.
- 1969. - Vol. 6. - P. 53 - 59.
 13. Glass G.B.J. Immunologic aspects of atrophic gast-
ritis // Acta et comment. Univers. Tartuenssis.
- 1979. - Vol. 485. - P. 10 -20.
 14. Hall T.C. Oncocognitive autoimmunity // Cancer
Chemother. Rep. - 1974. - Vol. 58. - P. 441 -
450.
 15. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from
incomplete observations // J. Amer. Stat. Assoc.
- 1958. - Vol. 53. - P. 457 - 481.
 16. Meltzer M.S., Leonard E.J., Rapp H.J., Borsos T.
Tumor-specific antigen solubilized by hyper-
tonic potassium chloride // J.NCI. - 1971. -
Vol. 47. - P. 703 - 709.
 17. Sensi M.L., Parenza M., Parmiani G. Alloreactivi-
ty and tumor antigens: generation of syngen-
eic antilymphoma killer lymphocytes by al-
loimmunization of mice with normal cells //
J.NCI. - 1983. - Vol. 70, N 2. - P. 291 - 297.
 18. Volpe R. Immunological aspects of thyroid disease
// Triangle. - 1984. - Vol. 23, N 2/3. - P.
95 - 109.

AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH GASTRIC CARCINOMA

O. Kurtenkov

S u m m a r y

Organ-specific autoimmune reactions were investigated in 224 patients with gastric carcinoma, benign gastric lesions (n - 46) and healthy controls (n - 33). The sensibilization of leucocytes to the components of the normal gastric mucosa, as judged by the leucocyte adherence inhibition test, is a widespread phenomenon in gastric carcinoma as well as in benign diseases of the stomach. The peak on the response was at the 3rd stage of gastric carcinoma (45 %), but only 10 % of positive reactions was observed at the first stage (15 % in controls). Autoimmune reactions were associated with a better prognosis in the surgery-treated patients. Thus organ-specific autoimmunity seems to be a factor which modulates the tumor-host relationships and may be also considered as an additional criterion for the characterization of risk groups.

AUTOIMMUUNSED REAKTSIOONID MAOVÄHIHAIGETEL

O. Kurtenkov

R e s ü m e e

Uuriti rakulisi ja humoraalseid autoimmuunseid reaktsioone maovähihaigetel (n - 224), teistel maohaigetel (n - 46) ja tervetel (n - 33). Sagedaseks fenomeniks nii maovähi kui ka mittekasvajaliste haiguste puhul oli leukotsüütide sensibiliseerumine normaalse limaskesta komponentide suhtes. Positiivsed reaktsioonid olid kõige sagedamini maovähi III staadiumis (45 %-l) ja ainult 10 %-l haigetest I staadiumis (tervetest 15 %-l).

Autoimmuunsete reaktsioonide esinemine oli seotud viie aasta elulemuse paremate näitajatega nendel haigetel, keda oli opereeritud maovähi III staadiumis.

Autoimmuunseid reaktsioone hinnatakse kui faktorit, mis modifitseerib kasvajakavast resistentsust. Tulemusi analüüsitakse ka riskigrupi seisukohalt.

СТОИМОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

В. Вийрсалу, Р. Оле, А. Тамм

Тартуский городской онкологический диспансер
Институт общей и молекулярной патологии ТГУ

Злокачественные опухоли занимают одно из ведущих мест (2-ое) по заболеваемости и причинам смерти. Каждый год в Советском Союзе выявляют свыше полумиллиона больных со злокачественными опухолями. По последней официальной статистике /5/ в 1981 г. обнаружено 208 случаев на 100000 населения, причем смертность составила 142 больных на 100000 населения. В Эстонии каждый год выявляют более чем 4500 новых онкологических больных, количество которых увеличилось в течение последних 5 лет на 15 %: в 1987 г. количество первичных достигло 300 %... Отечественная литература довольно редко освещает вопросы стоимости лечения онкологических больных. Изучена стоимость лечения рака молочной железы, хирургического лечения рака легких и желудка: оно колеблется в пределах 400 - 2200 руб. на I стационарного больного /1, 4, 7/. В доступной отечественной литературе не представлены экономические данные лечения других злокачественных опухолей пищеварительного тракта (пищевод, прямая кишка).

Целью настоящей работы является исследование стоимости лечения рака пищевода и прямой кишки в условиях городского онкологического диспансера (район обслуживания - Южная Эстония с населением 400000 человек). По частоте встречаемости среди опухолей пищеварительного тракта рак прямой кишки занимает второе место - каждый 25-ый случай из всех злокачественных опухолей. Рак пищевода встречается относительно редко - 1 % из всех злокачественных опухолей. Статистические данные взяты из материалов Эстонского регистра рака.

Материал и методика

По годовым учетам 1986 г. и 1987 г. Тартуского городского онкологического диспансера и по данным центральной бухгалтерии изучались затраты на зарплату,

медикаменты, питание, инструментарий, аппаратуру и хозяйственные расходы. Эти расходы составляли в 1986 г. 558 146 руб., а в 1987 г. – 716 994 руб., всего на период анализа – 1 275 140 руб. Общее количество госпитализированных больных в период 1986 – 1987 гг. было 3605, количество койко-дней – 67 753, длительность одного курса лечения – 18,8 дня.

Мы проанализировали истории болезней больных раком прямой кишки и пищевода за этот же период. Из историй болезней выписали лекарства, анализы и результаты обследований. Характеристика контингента больных дается в табл. 1. Больные раком пищевода были в возрасте 37 – 81 года, с опухолью прямой кишки – 16 – 88 лет.

Т а б л и ц а 1

**Больные раком прямой кишки и пищевода в
Тартуском городском онкологическом
диспансере за период 1986 – 1987 гг.**

	Рак прямой кишки	Рак пищевода
количество больных: М/Ж	125 (60/65)	26 (20/6)
средний возраст: М/Ж	63/61	58/65
число госпитализаций	187	54
кол-во койко-дней	4974	1144
средняя продолжительность курса лечения	26,6	21,2

Для определения средней стоимости койко-дней онкологического больного использовали упрощенный вариант формулы Ленинградского НИИО им. Н.Н. Петрова. За основу для определения стоимости анализов мы взяли их данные: например, стоимость клинического анализа крови составляет 0,32, гистологического исследования – 1,09, биохимического анализа – 1,38 руб., определение группы крови и резус фактора – 1,20 руб. Стоимость лекарств вычислили по розничным ценам.

Результаты

Согласно нашему анализу, в Тартуском городском онкологическом диспансере за период наблюдения расходовали на один койко-день в среднем 18,8 руб., на курс

стационарного лечения - 353,3 руб. Выше среднего оказалась стоимость лечения больных раком пищевода: 420 руб., еще дороже лечение больных раком прямой кишки: 500 руб.

Оказалось (табл. 2), что значительную долю расходов на лечение больных занимает зарплата персоналу - 53 %, далее следуют хозяйственные расходы - 14,1 %, на питание расходуется относительно немного - всего 6,6 %, на лекарства и перевязочный материал - 10,8 %. Индивидуально стоимость лечения варьировала в широких пределах. В качестве примера приведем лечение двух больных раком пищевода. Первый из них из-за неоперабельности опухоли подвергался в основном лучевой терапии, лекарственное лечение применяли в незначительной степени. Вторая больная подвергалась повторным систематическим курсам полихимиотерапии.

Т а б л и ц а 2

Стоимость стационарного лечения
онкологических больных

	Тартуский горонко- диспансер 1986 - 1987 гг.	Ленинградс- кий горон- кодиспансер 1976 - 1978 гг. /4/	Общие больницы 1973 г. /6/
Расход на I койко- день (руб.)	18,8	8,7	4,62 - 6,28
из этого в %:			
зарплата	53,0	50,6	49 - 51
лекарства	10,8	21,1	13
питание	6,6	12,4	17 - 19,5
инструменты-инвентарь	12,4	-	6 - 7
хоз. расходы	14,1	-	9
Расходы на I больного:	353,3	432*	-
больной раком пря- мой кишки	500,1	-	-
больной раком пи- щевода	421,1	-	-

* средний расход на хирургическое лечение больного раком желудка.

- Больной В.Л., 54 г., был госпитализирован 5 раз, всего 84 койко-дня. Стоимость лекарств 33,86 руб.: 6,73 руб. один курс лечения. Расходы на исследования - 46 руб.

- Больная В.К., 37 лет, была госпитализирована 6 раз, всего 65 койко-дней. Стоимость лекарств 1009,82 руб., на один курс лечения 168,30 руб. Стоимость исследований - 76 руб.

Кроме того, анализ историй болезней показал, что дефицит химиотерапевтических средств не дает возможности проводить систематическое лечение.

Обсуждение

В Тартуском городском онкологическом диспансере за период 1986 - 1987 гг. наблюдалась явная тенденция увеличения расходов на лечение больных: финансирование увеличилось на 28 %. В указанный период стоимость 1 койко-дня составила в среднем 18,8 руб., т.е. в 1,5 - 2 раза выше данных 70-х годов (табл. 2). Наибольший удельный вес в лечебных затратах составляет зарплата персонала - собственные и литературные данные в основном одинаковые: около 50 % всех расходов. Сохранение высокого удельного веса зарплаты из общих расходов в основном связано с увеличением количества обслуживающего персонала и в меньшей степени - с увеличением зарплаты. Расхождения с литературными данными у нас имеются по трем статьям: расходы на питание относительно меньше (в ТГОД 6,6 %), хозяйственные расходы на жесткий инвентарь (12,4 %), просто хозяйственные расходы (14,1 %) заметно превышают литературные данные. Большие расходы в двух последних случаях у нас, очевидно, связаны с длительным капитальным ремонтом, во время которого отделения больницы были разбросаны по разным районам города.

Онкологические больные требуют повторной госпитализации, в промежуточное время они подвергаются бесплатному амбулаторному лечению. Согласно нашим расчетам, затраты на бесплатное амбулаторное лечение в 1987 г. достигли 190 руб. на одного больного. Таким образом, годовые затраты общества на лечение одного больного со злокачественными опухолями достигают ($2 \times 420 + 190$) 1000 руб. Хотя затраты являются значительными, лечение нельзя еще считать достаточным. Предпосылками эффективной полихимиотерапии являются выбор из множества современных препаратов и систематичность лечения, которая у нас затруднена из-за нехватки лекарств. Вышеупомянутые расходы на онкологических больных не единственные. К непосредственным затратам общества на онкологию относится и социальное обеспечение боль-

ных. По ценам 70-х годов затраты (в тыс. руб.) на лечение составили 0,4 - 2,2, а на социальное обеспечение - 13,5, т.е. почти в 10 раз выше лечебных расходов /2, 7/. Самым крупным ущербом все-таки является недополученный национальный доход в связи с потерей трудоспособности или преждевременной смертью больного в трудоспособном возрасте /7/. Народнохозяйственный ущерб в Эстонии, вызываемый гибелью людей, составляет 36 500 руб. на одного человека /8/, т.е. расходы на одного преждевременно погибшего онкологического больного достигают 40 - 50 тыс. руб. Всесоюзные затраты составили в 1970 г. 3,4 миллиардов рублей (2). Из этих расходов стоимость стационарного лечения онкологических больных является мизерной - всего 1 - 3 % из общих затрат.

Для сравнения укажем размер расходов при инфаркте миокарда: затраты в 1970 - 72 гг. /3/ на стационарное и амбулаторное лечение составили 240,59 руб. (10,1 % всех расходов), из-за временной нетрудоспособности - 504,90 (21,2 %), ущерб за счет недополученного национального дохода - 1637,55 руб. (68,7 %). Оказывается, что затраты общества в данном случае намного меньше, чем затраты на онкологических больных.

Выводы

1. Стоимость одного койко-дня в Тартуском городском онкодиспансере составляет 18,8 руб., стоимость одного курса лечения злокачественной опухоли пищеварительного тракта - в среднем 420 - 500 руб.

2. На лечение онкологических больных расходуется в Тартуском онкодиспансере с каждым годом все больше средств, однако современная полихимиотерапия требует намного больших затрат.

3. Необоснованным является чрезмерная экономия за счет лечебных расходов (т.е. 1 - 3 % из общих затрат), в частности и за счет расходов на здравоохранение вообще.

4. Экономические проблемы лечения больных, в частности онкологических, требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Кожевников С.Ю., Комяков И.П., Анташкова Н.Н., Голубев А.Н. Экономическая оценка применения радикального хирургического лечения больных раком легкого // Вопр. онкол. - 1985. - № 12. - С. 24 - 28.
2. Демин В.Н., Резников С.Г., Подойникова Л.В. Некоторые экономические аспекты противораковой борьбы // Вопр. онкол. - 1978. - № 6. - С. 81 - 86.
3. Евдаков В.А. Затраты на лечение и экономические аспекты заболеваемости инфарктом миокарда // Сов. здравоохран. - 1978. - № 12. - С. 21 - 24.
4. Кузнецов А.И. Экономические аспекты радикального хирургического лечения рака желудка // Вопр. онкол. - 1982. - № 4. - С. 21 - 25.
5. Напалков Н.П., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф., Преображенская М.Н. Злокачественные новообразования в СССР в 1981 г. // Вопр. онкол. - 1988. - № 3. - С. 277 - 308.
6. Ройтман М.П., Волкова М.П. Расчетная стоимость стационарного и амбулаторного лечения в больницах разной мощности // Сов. здравоохран. - 1977. - № 2. - С. 41 - 45.
7. Чиссов В.И., Рутгайзер В.М., Шубин Б.М., Хаджиев М.А., Александрова Л.А. Экономические аспекты противораковой борьбы // Вопр. онкол. - 1983. - № 11. - С. 8 - 13.
8. Уусталу А. Нездоровое отношение к здоровью // Вечерний Таллинн. - 1987. - 16 нояб. - С. 2.

COST OF HOSPITAL TREATMENT OF INPATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE TRACT

V. Viirsalu, R. Ole, A. Tamm

S u m m a r y

The economic aspects of the treatment of malignancies have found little attention by Soviet authors, although cancer comes second among the causes of mortality. No data at all were available to us on the cost of the treatment of esophageal and rectal cancer.

In this paper the hospital costs were calculated in the case of the above-mentioned tumours in the inpatient department of the Oncology Hospital of Tartu in 1986 - 1987. It was found that the cost of hospital treatment averaged 420 roubles per an esophageal cancer patient, and 500 roubles per a rectal cancer patient. According to our results, the cost of hospital treatment accounts only for 1 - 3 per cent of the total economic loss of the society due to the illness of the person. This loss includes unproduced product, social expenditure on treatment, social care, etc. It follows that economizing hospital costs is not reasonable. The problem deserves further and more detailed study.

HAIGLARAVI MAKSUMUSEST SEEDE- TRAKTIVÄHIHAIGETEL

V. Viirsalu, R. Ole, A. Tamm

R e s ü m e e

Kodumaises kirjanduses on pahaloomuliste kasvaja-
te ravi majanduslikke aspekte käsitletud vähe, kuigi
kasvajad on suremuse põhjusena teisel kohal. Ei leidu
andmeid söögitoru- ja pärasoolevähi ravi maksumuse koh-
ta.

Käesolevas töös uuriti ülalnimetatud kasvajate ra-
vi kulusid Tartu Linna Onkodispanseri statsionaaris
aastatel 1986 - 1987. Selgus, et ühe söögitoruvähihaige
haiglaravi maksis keskmiselt 420 ja pärasoolevähihaige
oma 500 rubla. Arvutused näitasid, et haiglaravi mak-
sumus moodustas ainult 1 - 3 % ühiskonna majanduslikust
kahjust, mis koosnes saamata toodangust ning ühiskonna
kulutustest ravile, sotsiaalhooldusele jne. Seega ei
ole kokkuhoid haiglaravi arvelt meie arvates arukas.
Probleem väärrib edasist täpsemat uurimist.

DIMORPHISM OF THE β -GALACTOSIDASE GENE: VISIONS OF A FRAMEWORK

M. Isokoski, H. Arola

Tampere University

For the last 20 years the senior author of this paper has studied a phenomenon /1, 2, 3, 4, 5, 6/, which was called lactose malabsorption in the beginning, later hypolactasia, but which nowadays maybe ought to be called dimorphism of the β -galactosidase gene. For 15 years this work has been conducted in co-operation with the research group of Tartu State University headed by prof. Kaljo Villako. It is time to stop and view the framework, which has guided and will guide further the research of the Finnish-Estonian research group.

The starting point of the research activities was a clear clinical problem: the unexplained and unspecific abdominal complaints of adult people /7/. Part of these complaints is explained by the deficiency of lactase enzyme in the small bowel mucosa. While moving to the population level it was observed that only half of those having lactase deficiency had abdominal complaints /1/.

The culture historical hypothesis presented by F. J. Simoons in 1970 /8/ was based on the assumption that lactose malabsorption is a genetic phenomenon and that natural selection favors individuals and peoples who can utilize milk and milk products under conditions of milk dependence. There were also some other references which suggested that lactase deficiency might be hereditary.

Our group, using a formal genetic analysis based on family studies, proved that hypolactasia is inherited by a single autosomal recessive gene /3, 4/. The result was later confirmed in Mexican /9/ and Nigerian /10/ studies. One of the main reasons why the formal genetic analysis gave a clear result, is the fact that in Finland villous atrophy and secondary lactase deficiency caused by diarrheal and parasitic diseases is extremely rare. The second reason was an exact diagnostic method based on the determination of both blood glucose and galactose after the ingestion of lactose and ethanol /11/.

Later analyses have shown that one blood galactose measurement gives the same result /12/, and galactose can be detected in the urine by a special test strip with equal reliability /13/. Our group has thus developed a simple diagnostic method for hypolactasia making even extensive epidemiological studies possible. The method offers a reliable diagnosis of hypolactasia also to the doctor in the primary health care system /6, 14/.

While the study has been in progress also the thinking of the group has further advanced. A conclusion can be drawn that instead of a limited clinical problem the group is dealing with a biologic phenomenon of fundamental character. Besides limited clinical applications it may be possible to arrive at applications having wide economic consequences. The development of molecular genetics and gene technology during the last decade opens new vistas for the group.

Lactose is a disaccharide composed of glucose and galactose. Glucose has an essential role in the energy transfer of cells and tissues. Glucose is normally found in the blood. Galactose has not the same importance in the energy balance, but it is a crucial constituent of cells. There are galactolipids and galactose containing glycoproteins in cell membranes and galactose-bearing glycosaminoglycans in the intercellular substance of the connective tissue. Galactose is not normally found in the blood. The system treats galactose as a poison. Firstly: Lactose is not absorbed after infancy in animals and most of humankind. Secondly: If galactose is absorbed, liver removes it from the bloodstream before it gets into the systemic circulation. Thirdly: If galactose enters the circulation, it is directly excreted into urine.

What is the biological sense in that the carbohydrate in milk is lactose, which in addition to 1 glucose molecule contains 1 "dangerous" galactose molecule, and not for instance trehalose, which consists of 2 glucose molecules? Is it a question of chance according to the evolution theory that it was just the lactose synthesis that was activated in the mammary gland, although there are hydrolysing enzymes in the small bowel mucosa for both lactose and trehalose, either of which could as well participate in the disaccharide synthesis? Or does this matter have a more profound meaning?

Mammalia are more independent of the environment than other vertebrates during their reproductive

period. A newborn vertebrate can endure poor nutrition supply only for a short period. If there is no food in the environment, the newborns die quickly, even though the mother can endure hunger longer. Even a hungry mammalian mother can nurse newborns and so a shortage of food in the environment of short duration is not a similar catastrophe for the newborn as with other vertebrates. Mammals have therefore a wider ecological space in the nature and mammals have indeed succeeded well in the natural selection race.

Humans have further widened their ecological living space by introducing milk from other species as their food in adulthood. This has not occurred without problems though. Medical literature states that the activity of lactase in the small bowel mucosa decreases after weaning. According to the evolution theory the opposite would be more sensible: the cub stops sucking, because it is no longer able to hydrolyse lactose and so milk causes abdominal complaints typical of lactose malabsorption. This hypothesis could be tested using animal experiments, but so far it has not been done. Suckling at the population level has a contraceptive effect. Thus the interval between litters might be so regulated. The age of onset of lactase deficiency is 2 - 3 years in many populations of Africa, America and Asia /15/. The optimal interval between successive births has probably been 3 - 4 years in the early development phase of humankind.

As in certain situations it has been advantageous for man after weaning to use milk as food, this has favored mutants with lactase persistence. The regulation of breast feeding has moved from the simple level of digestion to the hormonal and psychologic level. The interrelations between breast feeding and lactose malabsorption have not been studied, although already in 1978 Lieberman and Lieberman /16/ drew attention to the matter. The regulation between successive births has also changed and has become one of the crucial problems of mankind.

Why is it advantageous to use milk in adulthood? In different environmental conditions there are different selection factors. The need for energy and protein with milk using nomads has in certain conditions been better fulfilled than with gatherers and hunters /17/. Protein energy malnutrition has been and still is a selection factor /18/. In dry areas the animals can obtain water from shrubs and

so nomads by using milk from these animals can live in dryer areas than gatherers for instance. In northern areas where sunshine and hence the supply of vitamin D in the skin is scarce, the supply of calcium and therefore the normal development of female pelvis is better secured with those able to use milk /19/. Lactase persistence beyond adolescence is useful.

The mutation frequency of certain genes has been calculated. For instance there is a mutation in the hemophilia gene in 1 case out of 30.000. The mutation frequency of the β -galactosidase gene has not been estimated. There are however grounds for supposing that mutations have occurred all over the world. Wherever there has been a selection pressure caused by malnutrition, aridity or lack of sunshine, the lactase persistence gene has prospered.

The prevalence of hypolactasia in different peoples is an example of the influence of human activity and culture on the genotype of the population. Understanding the dimorphism of the β -galactosidase gene as a culture genetic model helps to understand other comparable changes made by humans in the environment, and their effect on the genes of the populations.

Man has an inborn desire to manipulate natural systems. It is advised to avoid lactose-containing milk products as a treatment for lactose malabsorption. Dairy industry has developed a great number of milk products, in which a greater part of lactose has been hydrolysed to glucose and galactose. It is the aim in the future to extend our interest in cattle breeding. It may be possible to change milk carbohydrate through gene transfers, or to aim at cattle producing milk devoid of carbohydrates. The first phase is, however, the understanding of gene regulation of β -galactosidase.

The future research lines for the Finnish-Estonian group are traceable to the foregoing speculations. Studies relating to the clinical, diagnostic and therapeutic problems will be continued. The prevalences of hypolactasia in different populations will be examined. The area of Soviet Union with hundreds of ethnic groups still remains a huge white area on the world map of hypolactasia. It is desirable that also other scientists in the Soviet Union might take an interest in hypolactasia so that prevalences of hypolactasia in different ethnic groups could be studied within a reasonable time.

It is claimed that the culture historical hypothesis presented originally by Simoons /8/, saying that the prevalence of hypolactasia is dependable on the duration of milk use by the population, cannot be proved or disproved. However, it is possible by studying the Finno-Ugrian peoples. Philologists and ethnologists have unraveled the history of Finno-Ugrians. The period of time is known when words meaning milk and dairy farming were introduced into the corresponding languages. With this information a table of hypothetic prevalences can be drawn. The only thing to do now is to study the prevalences of Finno-Ugrian populations to test the hypothesis. So far Finns, Lapps, Estonians and Maris have been studied.

The prevalence of hypolactasia is the most sensible indicator of ethnic differences. With the help of it it is possible to draw conclusions also about the mixing of populations. In historic times the sea has been the best way of communication bringing different populations closer to each other. In this respect the area of the Baltic Sea is interesting. The lowest prevalences of hypolactasia in the world are found among Danes and Swedes /8/. Prevalences increase from one population to another while going round the Baltic Sea clockwise /20/.

The newest area of research the group is entering is the gene control of β -galactosidase. New methods in gene technology make it possible to identify genes and understand their control. It may later be possible to interfere with this control. Lactose is the simplest of the main nutrients found in milk. It may serve as a simple model in the study of the gene control of the mammary gland. In future the group can aim at understanding and manipulating the gene control of proteins and lipids.

From the viewpoint of the health care system and dairy industry the results of the hypolactasia research can be regarded as important. Many patients are relieved of their complaints by simple dietary advice. The dairy industry has developed many new products. It is hoped that the manufacturing of the test strip may get started. The results may have importance for future cattle breeding. With the help of the culture genetic model it is possible to forecast the effect of the environmental changes caused by man on the genes.

REFERENCES

1. Jussila J., Isokoski M., Launiala K. Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population // *Scand. J. Gastroent.* - 1970. - Vol. 5. - P. 59-56.
2. Jussila J. Diagnosis, symptomatology and epidemiology of lactose malabsorption: Doctoral thesis, University of Helsinki. - Kuopio: Kirjapaino Oy Savo, 1970.
3. Sahi T., Isokoski M., Jussila J., Launiala K., Pyörälä K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption // *Lancet.* - 1973. - Vol. 2. - P. 823-826.
4. Sahi T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption: Doctoral thesis // *Scand. J. Gastroent.* - 1974. - Vol. 9, suppl. 30. - P. 1-73.
5. Arola H., Koivula T., Jokela H., Isokoski M. Simple urinary test for lactose malabsorption // *Lancet.* - 1982. - Vol. 2. - P. 524-525.
6. Arola H. Laboratory diagnosis of hypolactasia by the lactose tolerance test: Doctoral thesis // *Acta Univ. Tampereensis: Ser. A.* - 1988. - Vol. 245. - P. 1-120.
7. Jussila J., Gorbатов O., Launiala K. Lactase deficiency and lactose-free diet in patients with "unspecific abdominal complaints" // *Acta Med. Scand.* - 1969. - Vol. 186. - P. 217-222.
8. Simoons F. J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biologic and cultural interrelations. II: A culture historical hypothesis // *Amer. J. Dig. Dis.* - 1970. - Vol. 15. - P. 695-710.
9. Lisker R., Gonzales B., Daltabuit M. Recessive inheritance of the adult-type of intestinal lactase deficiency // *Amer. J. Hum. Genet.* - 1975. - Vol. 27. - P. 662-664.
10. Ransome-Kuti O., Kretchmer N., Johnson J. D., Gribble T. A genetic study of lactose digestion in Nigerian families // *Gastroent.* - 1975. - Vol. 68. - P. 431-436.
11. Jussila J. Diagnosis of lactose malabsorption by the lactose tolerance test with peroral

- ethanol administration // Scand. J. Gastroent. - 1969. - Vol. 4. - P. 361-368.
12. Isokoski M., Jussila J., Sarna S. A simple screening method for lactose malabsorption // Gastroent. - 1972. - Vol. 62. - P. 28-32.
 13. Arola H., Koivula T., Jokela H., Jauhiainen M., Keyriläinen O., Uusitalo A., Isokoski M. Strip test is reliable in common prevalences of hypolactasia // Scand. J. Gastroent. - 1987. - Vol. 22. - P. 509-512.
 14. Arola H., Koivula T., Jokela H., Jauhiainen M., Keyriläinen O., Ahola T., Uusitalo A., Isokoski M. Comparison of indirect diagnostic methods for hypolactasia // Scand. J. Gastroent. - 1988. - Vol. 23. - P. 351-357.
 15. Simoons F. J. Age of onset of lactose malabsorption // Pediat. - 1980. - Vol. 66. - P. 646-648.
 16. Liebman M., Liebman D. Lactase deficiency: A genetic mechanism which regulates the time of weaning // Amer. Nat. - 1978. - Vol. 112. - P. 625-627.
 17. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans // Advances of human genetisc / Ed. by H. Harris, K. Hirschorn. - New York: Plenum Press, 1987. - P. 1-77.
 18. Dahlqvist A., Lindquist B. Lactose intolerance and protein malnutrition // Acta Paediat. Scand. - 1971. - Vol. 60. - P. 488-494.
 19. Flatz G., Rotthauwe H. W. Lactose nutrition and natural selection // Lancet. - 1973. - Vol. 2. - P. 76-77.
 20. Sahi T., Villako K., Tamm A., Tammur R., Arola H., Lember M., Isokoski M. Lactose malabsorption among the populations of the eastern coast of the Baltic Sea // Gastroent. Int. - 1988. - Vol. 1. - P. 212.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОЛАКТАЗИИ

М. Исокоски, Х. Арола

Р е з ю м е

В статье приведены этапы исследования гиполактазии в Финляндии. Проведены эпидемиологические исследования для выявления частоты гиполактазии среди финнов. Выработаны методы эпидемиологического исследования. Получены данные о клиническом значении гиполактазии и непереносимости лактозы.

Так как гиполактазия является чувствительным этническим признаком и активность лактозы находится под контролем гена — β -галактозидазы, то в будущем основной целью группы исследователей гиполактазии в Финляндии станет изучение этого гена.

HÜPOLAKTAASIA GENEETILISED ASPEKTID

M. Isokoski, H. Arola

R e s ü m e e

Artiklis on esitatud hüpolaktaasia uurimise etapid Soomes ning nende uurimuste põhilised tulemused. Seni on kindlaks tehtud hüpolaktaasia sagedus Soomes, välja töötatud meetodikad hüpolaktaasia epidemioloogiliseks ja kliiniliseks uurimiseks. On kindlaks tehtud hüpolaktaasia ja laktoositalumatuse kliinilised aspektid. Põhitähelepanu on tulevikus koondunud hüpolaktaasiat kontrolliva geeni β -galaktosidaasi uurimisele.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ МОЛОЧНОГО САХАРА И СЕЛЕКТИВНАЯ МАЛАБСОРБЦИЯ ЛАКТОЗЫ В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ СЕТУ

М.Э. Лембер, А.О. Тамм, К.Я. Рейманд,
Х.-И.Г. Маароос

Тартуский государственный университет

Селективная малабсорбция лактозы (СМЛ) является самым частым нарушением всасывания у взрослых. При этом в слизистой оболочке тонкой кишки встречается генетически детерминированное понижение активности лактазы, а активность других дисахаридаз не изменена. СМЛ вызывает расстройства пищеварения при использовании больших количеств молочного сахара.

Изучение проблематики СМЛ в СССР началось в Эстонии под руководством проф. К. Виллако в 1970-е годы /1/. В Эстонии было проведено три эпидемиологических обследования, которые выявили, что частота СМЛ у эстонцев находится в пределах 23 - 32 % (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Встречаемость селективной малабсорбции лактозы у взрослых эстонцев

Группа	Число обследованных	Абсолютное и относительное число лиц с селективной малабсорбцией лактозы, %	Автор
Городское население г. Пярну	214	68 (32 %)	И. Кууск /2/
Сельское население на участке Камбья	112	28 (24 %)	А. Тамм и др. /3/
Население острова Сааремаа	302	69 (23 %)	Р. Таммур /4/

на юго-востоке Эстонии живет своеобразная группа эстонцев - сету. По своему наречию, некоторым генетическим признакам, а также традициям питания они отличаются от других эстонцев /5, 6/. Цель настоящего обследования

закljučается в выявлении того, отличается ли частота непереносимости молочного сахара и СМЛ у группы сету от таковой других популяций эстонцев.

Материал и методика

Список обследованных был составлен на основе случайной выборки взрослых жителей пос. Вярска и четырех деревень (Трески, Саатсе, Пердаку, Паттина), принадлежащих сельсовету Вярска. Половой и возрастной состав выборки был репрезентативен половому и возрастному составу населения этих деревень. В группу обследованных были включены 100 лиц. Все они подтвердили, что их родители родились в этом же сельсовете и принадлежали к этнической группе сету. Возраст обследованных - от 20 до 79 лет (медиана - 52 года), из них 61 женщина и 39 мужчин. Путем опроса была получена информация о наличии непереносимости разных продуктов, в том числе молока, а также о количестве обычно употребляемого за день свежего молока.

Всем обследованным провели нагрузку с 50 г лактозы (НЛ) по методике Н. Arola /7/. Переносимость лактозы оценивалась по проявлению симптомов (вздутие, боль в животе, жидкий стул или понос) в течение 12 часов после нагрузки. Об активности лактозы судили по появлению галактозы (одного продукта расщепления лактозы) в моче. Галактозурия свидетельствует о высокой активности лактазы. Понижение активности лактазы приведет к малабсорбции. На селективную форму малабсорбции указывает отсутствие галактозурии после НЛ и появление ее после нагрузки с галактозой. Наша методика отличается от оригинального метода автора /7/ тем, что дополнительно проводилась нагрузка с 25 г галактозы. Для определения галактозы использовали специальные тест-полоски фирмы Kabi Vitrum (Стокгольм, Швеция).

В 5 случаях, когда галактозурия не появилась ни после НЛ, ни после галактозы и обследуемый согласился на биопсию, активность лактазы и сахаразы определяли прямым биохимическим методом по Dahlqvist /8/.

Результаты обследования сравнивались с данными обследования выборки населения соседнего района в Камбья /3/, а встречаемость СМЛ - также с результатами других районов Эстонии /2, 4/.

При статистической обработке данных использовался χ^2 -тест.

Результаты

Встречаемость непереносимости молока у обследованных лиц в с/с Вярска оказалась ниже таковой у населения Камбья и составила соответственно 4 и 17 % ($p < 0,01$). По отношению к непереносимости других продуктов и блюд непереносимость молока жителями Вярска наблюдалась сравнительно нечасто (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Непереносимость некоторых продуктов у представителей выборочных групп населения в Вярска и Камбья

Продукты	Встречаемость непереносимости, %		χ^2	p
	Вярска N = 100	Камбья N = 105		
Свежее молоко	4	17	9,2	$p < 0,01$
Квашеное молоко	3	12	6,3	$p < 0,02$
Жирная пища	20	14	1,2	$p > 0,05$
Жареная пища	15	13	0,12	$p > 0,05$
Яблоки	19	27	1,7	$p > 0,05$
Горох, фасоль	15	23	2,1	$p > 0,05$

Однако выявилось, что в целом в Вярска свежего молока употребляют меньше, чем в Камбья (табл. 3). Половина взрослого населения потребляла свежее молоко в умеренном количестве (1 - 2 стакана в день), лишь 28 % пили в день более двух стаканов молока.

В то же время непереносимость лактозы наблюдалась у 38 % представителей этой же группы. Непереносимость 50 г лактозы выражалась у 14 % жидким стулом или поносом, у остальных 24 % - метеоризмом и/или болями в животе.

По всасыванию лактозы и галактозы обследуемые распределились на следующие группы (табл. 4):

I. Отмечалась галактозурия после НЛ - нормальная абсорбция лактозы (N = 40).

II. После НЛ галактозурия не обнаруживалась, а после нагрузки с галактозой - обнаружилась - селективная малабсорбция лактозы (N = 28).

Т а б л и ц а 3

**Распределение выборочных групп
взрослого населения в Вярска и Камбья по
среднему употреблению свежего молока**

Группа		Употребление молока в стаканах		
		0 или редко	1 - 2	более 2
Вярска	N = 100	22	50	28
Камбья	N = 105	18	38	49

$$\chi^2 = 7,56; \quad K = 2; \quad p < 0,05$$

III. Галактозурия не выявилась ни после НЛ, ни после нагрузки с галактозой (N = 11). У трех из пяти лиц III группы активность лактазы в биоптате 12-перстной кишки оказалась низкой, у двух - высокой. У всех пяти обнаружена высокая активность сахаразы. Предполагая, что низкая активность лактазы у лиц этой группы, отказывавшихся от биопсии, наблюдается с такой же частотой (3/5), то СМЛ могла встречаться у 6 человек (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

**Встречаемость селективной малабсорбции
лактозы в группе сету**

Под-группа	N	Число лиц с селективной малабсорбцией лактозы	Ход вычисления
I	40	-	-
II	28	28	-
III	11	3 ... 6	$11 \times \frac{3}{5} \approx 6$
			$21 \times \frac{28 + (3 \dots 6)}{28 + 11} =$
IV	21	16 ... 18	$= 16 \dots 18$
Всего	100	47 ... 52	

IV. После НЛ галактозурия не отмечалась. От повторного теста с галактозой обследованные отказались

(N = 21). Предполагая, что встречаемость СМЛ в IV группе является пропорциональной таковой во II и III группах (количество лиц с СМЛ/ количество обследованных), то в этой группе 16 - 18 человек должны были иметь СМЛ (табл. 4).

Таким образом, встречаемость СМЛ в изученной популяции в целом составляет 47 - 52 %. Итак, встречаемость СМЛ среди сету выше, чем среди контингента взрослых эстонцев, изучавшихся в рамках других исследований. Различия статистически значимы: с Пярну - $p < 0,05$, с Камбья - $p < 0,01$, с Сааремаа - $p < 0,001$.

Обсуждение

Сету по сравнению с населением Камбья реже жалуются на непереносимость молока (соответственно 4 и 17 %). В то же время непереносимость некоторых других продуктов, часто причиняющих метеоризм, в Вярска и Камбья существенно не различалась. Различия объясняются тем, что население Вярска меньше употребляет свежего молока: 72 % не пьет его вообще или употребляет в умеренных количествах (1 - 2 стакана в день, т.е. 10 - 20 г лактозы в день). Известно, что большинство лиц с малабсорбцией молочного сахара переносят такие количества без клинических симптомов.

Однако реакции непереносимости зависят от применяемой дозы лактозы /9/ и от промежутка времени, в течение которого принимают соответствующую дозу. Как показал наш опыт, при даче 50 г лактозы (что соответствует количеству сахара в 1 литре молока), симптомы непереносимости возникли у 38 % обследованных, т.е. почти 10 раз чаще по сравнению с данными о непереносимости молока, полученными при опросе лиц. Эти данные говорят в пользу того, что значительная часть из взрослых сету могут употреблять свежее молоко лишь в маленьких порциях. Это соответствует их традициям питания. По сведениям этнографов, молочное скотоводство у сету развивалось слабее, чем в некоторых других районах Эстонии, а молоко больше употреблялось в виде квашенных продуктов /5/.

Для выявления гиполактазии был использован новый несложный метод, основывающийся на определении галактозы в моче после НЛ и не требующий многократного взятия крови. Дополнительное проведение нами нагрузки с галактозой позволяло выявить селективную форму гиполактазии. Согласно данным автора /7/, специфичность и

чувствительность оригинального метода не уступает прямому определению активности лактазы. Но по отдельным нашим наблюдениям данный метод не всегда позволял правильно классифицировать обследуемого. Имелось II случаев, когда галактозурия не обнаруживалась ни после НД, ни после нагрузки с галактозой. Находки свойственны секундарной форме гипولاктазии, но столь высокая встречаемость секундарной гипولاктазии, что указывает на повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, является невероятной. Как показало прямое определение активности лактазы у них, в двух случаях из пяти отсутствие галактозы в моче наблюдалось при высокой активности лактазы в кишке. Причины явления неясны, особенности метаболизма галактозы в организме требуют дальнейшего исследования.

В эпидемиологических обследованиях, где участие добровольное, часть выборочной группы может отказаться от повторных, в частности инвазивных процедур. Так образовалась у нас IV группа, где пришлось предполагать, что встречаемость СМЛ у отказывающихся лиц пропорциональна таковой у тех, которые были обследованы в полном объеме.

Минимальный предел встречаемости СМЛ у взрослого населения сету - 47 %, частота гены гипولاктазии - $0,69 \pm 0,014$. Оба показателя у сету существенно выше по сравнению с другими обследованными эстонцами. Причины этого пока полностью не раскрыты. Одной из возможных является относительная изолированность сету от представителей соседнего населения в течение последних 6 - 7 веков, сопровождающаяся значительной частотой родственных браков /11/. Отличия в некоторых генетических признаках в группе сету подтверждаются и работами генетиков /6/. Во всяком случае, частая непереносимость молочного сахара у сету биологически обоснована наследственной формой гипولاктазии. Это следует учитывать при организации как лечебного, так и общего питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виллако К.П., Кууск И.Э., Тамм А.О. Практическое значение малабсорбции лактозы // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - М., 1975. - № 8. - С. 288 - 290.
2. Кууск И.Э. Селективная малабсорбция лактозы среди эстонцев: Автореф. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1981.
3. Тамм А.О., Вия М.П., Виллако К.П. Встречаемость гиполактазии среди сельского населения Южной Эстонии // Мат. пленума правления ВЮГ. - Рязань, 1981. - С. 151 - 152.
4. Таммур Р.Х. Распространенность, практическое значение и наследственность селективной малабсорбции и лактозы среди эстонцев: Автореф. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1988.
5. Рихтер Е.В. Материальная культура сету в XIX - нач. XX века (к вопросу об этнической истории сету): Автореф. ... канд. ист. наук. - М. - Таллинн, 1961. - 22 с.
6. Хеапост Л., Царик Ю., Микельсаар А.-В., Илус Т. Частоты генов групп крови у эстонцев // Финно-угорский сборник. - М., 1982. - С. 172 - 178.
7. Arola, H., Koivula, T., Jokeala, H., Isokoski, M. Simple urinary test for lactose malabsorption // Lancet. - 1982. - P. 524 - 525.
8. Dahlqvist, A. Method for assay of intestinal disaccharidases // Anal. Biochem. - 1964. - Vol. 7. - P. 18 - 25.
9. Solomons, N.W., Garcia-Ibanes, R., Viteri, F. Hydrogen breath test of lactose absorption in adults: The application of physiological doses and whole cow's milk sources // Amer. J. Clin. Nutr. - 1980. - Vol. 33. - P. 545 - 554.
10. Sahi, T., Isokoski, M., Jussila, J., Launiala, K., Pyorala, K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption // Lancet. - 1973. - Vol. 2. - P. 823 - 826.
11. Артемчук Н.Л., Леженкова Л.Н., Михеев В.Ф., Озерцовская Н.Т. Популяционно-генетическое изучение некоторых изолированных групп населения в связи с проблемой адаптации // Ресурсы биосферы 3: Адаптация человека. - Л., 1976. - С. 61 - 76.

MILK SUGAR INTOLERANCE AND SELECTIVE LACTOSE MALABSORPTION IN THE ETHNIC GROUP OF SETU

M. Lember, A. Tamm, K. Reimand,
H.-I. Maaros

S u m m a r y

One hundred randomly selected persons aged 20 - 79 years in South-East of Estonia were examined. All of them were Estonians of Setu origin in Värskas and in four neighbouring villages. Lactose load was performed by the method of H. Arola. 50 g of lactose in 400 ml of water was given with 150 mg/kg ethanol. Galactose in urine was determined 40 min later using special strips (Kabi Vitrum, Sweden). When galactose was absent in the urine (test negative) after the lactose load, the person was considered to have lactose malabsorption. In cases of selective lactose malabsorption galactose was found in urine (test positive) after a galactose load (25 g). In five cases when both tests gave negative results and the patient agreed to undergo biopsy, activities of lactase and sucrase in the duodenal mucosa were determined by the method of A. Dahlqvist.

Milk intolerance was reported by 4 % which was lower than 17 % in a control group of the Estonians in Kambja (South Estonia). Habitual fresh milk consumption was lower in Värskas as well. 50 g lactose intolerance was observed in 38 % of the subjects in Värskas. The prevalence of selective lactose malabsorption was 47 - 52 %, which is significantly higher than in other populations of Estonians.

PIIMASUHKRUTALUMATUS JA SELEKTIIVNE LAKTOOSI MALABSORPTSIOON SETUDEL

M. Lember, A. Tamm, K. Reimand,
H.-I. Maaros

R e s ü m e e

Värskas ja reljas Värskas külanõukogu külas uuriti 100 juhuslikult valitud 20 - 79-aastast isikut. Kõik uuritud väitsid, et nende vanemad on setud ja sündinud

sama külanõukogu piires. Uuritutele tehti laktoositest H. Arola meetodil: 50 g laktoosi lahustati 400 ml vees, lisati etanooli 150 mg/kg. Uriini galaktoosi sisaldust määrati 40 min möödudes spetsiaalsete test-ribade abil (Kabi Vitrum, Rootsi). Kui laktoositesti järgselt uriinis galaktoosi ei leidunud (test oli negatiivne), siis oli tegemist laktoosi malabsorptsiooniga. Selektiivse laktoosi malabsorptsiooni korral ilmus 25 g galaktoosi koormuse järgi galaktoos uriini (positiivne test). Viiel juhul, mil mõlemad testid andsid negatiivse tulemuse ja uuritav nõustus biopsiaga, määrati laktaasi ja sukraasi aktiivsus duodeenumi limaskestast A. Dahlqvisti meetodil.

Piimatalumatust esines 4 % küsitletuist, mis on vähem kui Kambjas uuritud eestlastel - 17 %. Rõõsa piima tarbimus oli Värskas samuti väiksem, 50 g laktoosi talumatust esines 32 % uurituist Värskas. Selektiivse laktoosi malabsorptsiooni esinemissagedus setudel on 47 - 52 %, mis on oluliselt suurem kui Kambjas, Võrus ja Saaremaal uuritud eestlastel.

EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF GASTROINTESTINAL DISEASES WITH SPECIAL REFERENCE TO HYPOLACTASIA IN SKOLT LAPPS

T. Sahi

Helsinki University

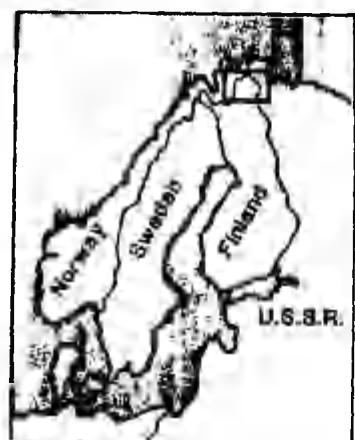
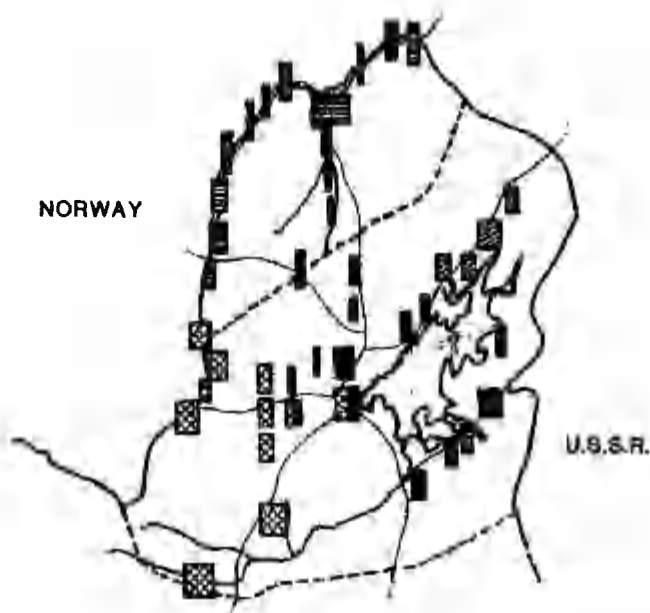
Introduction

The Lapps, one of the linguistic minorities in Finland, live in the northernmost part of the country. They are linguistically Finno-Ugric, but of a different racial and ethnic origin from the Finns. They number about 4000 nowadays, about a half of them being genetically pure Lapps. More than 3000 of them live in the communities of Inari and Utsjoki breaking down into four subpopulations: Fisher, Inari Mountain, Skolt and Utsjoki Mountain Lapps (Fig. 1).

The Lapps have been studied previously by many research groups, both Finnish and international. In 1966-67 and 1969-70, many aspects including the nutrition, anthropometry and cardiovascular diseases of the Lapps were studied by the International Biologic Programme /2, 4, 7, 8, 17, 18/.

Selective hypolactasia, i.e. very low activity of small-intestinal lactase enzyme is hereditary and the inheritance is controlled by a single autosomal recessive gene /10, 12/. The frequency of the hypolactasia gene varies greatly between different populations from almost 1.0 to less than 0.1, which means that the prevalence of hypolactasia varies from almost 100 % to about 1 % /3, 10/. Usually, the longer time people have consumed milk in adulthood, the lower is the prevalence of hypolactasia in that population.

It is known that Skolt Lapps have consumed cow's milk for quite a short period and reindeer's milk in small amounts for less than 300 years /6, 11/. Because Utsjoki Lapps have consumed milk longer, and the prevalence of hypolactasia was known to be 34 % in them /13/, it was supposed that the prevalence of hypolactasia would be higher in Skolt Lapps who are genetically only a little mixed with other populations.



-  Inari Mountain Lapps
-  Utsjoki Mountain Lapps
-  Fisher Lapps
-  Skolt Lapps

Figure 1. Map of the communes Inari and Utsjoki showing the areas where the Lapps live. Most Skolt Lapps live in the villages of Sevettijärvi (north of Lake Inari) and Nellim (south of Lake Inari)

The purpose of this study was: a) to estimate the prevalence of hypolactasia in Skolt Lapps, b) to study the clinical picture and significance of hypolactasia in Skolts including the consumption and intolerance of milk and other milk products, c) to study the occurrence of other gastrointestinal diseases in Skolts, and d) to evaluate the association of hypolactasia with other gastrointestinal diseases, coronary heart disease and nutritional aspects in Skolts.

Subjects and methods

Almost all Skolt Lapps live in two villages in Inari: Sevettijärvi and Nellim. Based on the population registry and church books the number of Skolt Lapps living in Inari was calculated to be about 700.

The genetic purity of the people was estimated on the basis of the vast data available on the Skolt families /9/. Because Skolt Lapps are Greek Orthodox by religion, they have been very little mixed with other Lapps or Finns who are Lutherans. Therefore it has been easy to differentiate them from other people. In this study, genetically pure Skolt Lapps were considered to be those whose all greatgrandparents were known to be Skolts.

On the basis of the population registry, a simple random sample of 230 subjects was selected of those 463 pure Skolts who were at least 15 years old, i.e. 50 % of the population of the given age. However, at the time of the field expedition only 206 of them lived in Inari. They were invited to an examination of gastrointestinal and cardiologic diseases, and 176 of them (85.4 %) participated. In addition to these 206 people, a total of 46 other people, 10- to 14-year-old children and voluntary adults, were examined (Table 1).

Table 1

Subjects examined and the prevalence of hypolactasia

Subjects	N	Prevalence of hypolactasia
Skolt Lapps living in Inari	700	
A simple random sample (15 years and older) People examined (85.4 %)	206 176 (171)*	59.7 %
Voluntary people 10-14-year-olds Adults	27 19	55.6 % 68.4 %
Total material	222 (217)*	59.9 %

* 5 people were excluded because of unreliable result in the lactose tolerance test

The examinations were arranged in school buildings in Sevettijärvi and Nellim. About 20 examinees were invited each day with the help of the local public health nurse. The group of examiners consisted of 9 people from the Universities of Helsinki and Tampere.

A self-administered questionnaire was used to ask the subjects about previous and present gastrointestinal diseases and symptoms, food and milk intolerance, and the consumption of milk and other milk products. The questionnaire was sent a couple of weeks in advance, and it was checked and corrected at the examination by the author.

All subjects had first a physical examination and venous blood samples were taken for multiple determinations including serum cholesterol and triglyceride concentrations. A lactose tolerance test with ethanol (LTTE) was performed for the diagnosis of hypolactasia /10/. After overnight fasting the people were given 0.25 g/kg of ethanol and 15 minutes later 50 g (or 1 g/kg) of lactose. During the examination blood glucose was determined at 0, 20 and 40 minutes by using Dextrostix (Ames) reagent strips and Eyetone reflectance colorimeter.

In addition to that blood samples were taken for blood glucose and galactose determinations which were performed by the glucose-oxidase and galactose-oxidase method. Samples were sent every day by air to Helsinki where these determinations were carried out.

The final criteria for hypolactasia were: a) a maximum rise in blood glucose concentration of less than 1.1 mmol/l (20 mg/100 ml), and b) a rise in blood galactose concentration of 0.3 mmol/l (5 mg/100 ml) or less.

Secondary lactose malabsorption was excluded by a glucose-galactose tolerance test with ethanol (GGTE) /10/. All those who had a blood glucose rise of less than 1.6 mmol/l (25 mg/100 ml) when the screening Dextrostix method was applied were invited for the GGTE. All of them came and had the GGTE.

A conventional 12-lead resting-ECG (Mingograf 42) was performed for all adults of at least 40 years old. The ECGs were coded by an experienced cardiologist applying the Minnesota code /18/. A Q-wave and/or QS-pattern suggestive of old myocardial infarction and an ST-depression of "the ischemic type" were considered to be electrocardiographic signs of coronary heart disease.

Results

Prevalence of hypolactasia. Hypolactasia was diagnosed in 104 subjects of the random sample. In two of them, 74- and 80-year-old males, it was perhaps secondary, because the rise in blood glucose and galactose concentration was also in the GGTE. Both men refused further examinations and they were excluded. In three subjects the result of the LTTE was equivocal. So, the prevalence of selective hypolactasia was 59.7 % (102/171) with 95 % confidence interval of 51.9 % to 67.1 % /1/. In males the prevalence was 63.1 % (53/84), and in females it was 56.3 % (49/87). The difference was not statistically significant. There was no difference between the age categories, either. In 10- to 14-year-old children the prevalence was 56 % (15/27) and in voluntary adults it was 68 % (13/19). In the whole material 60 % (130/217) of subjects had selective hypolactasia (Table 1).

Abdominal symptoms. People with hypolactasia reported gastrointestinal symptoms a little more frequently than those without hypolactasia.

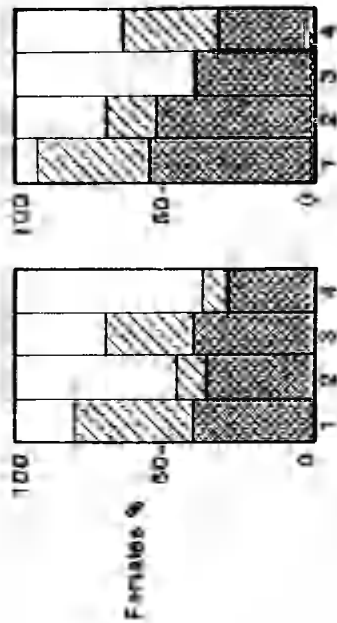
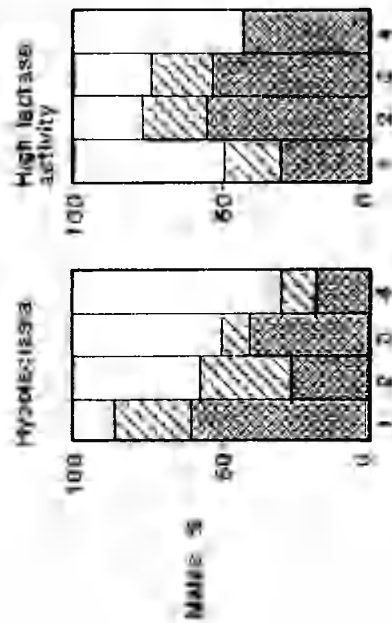


Figure 2: Milk and non-milk intake consumption by age categories of Swiss people

Meteorism was the most common symptom: 16 % of those with hypolactasia compared with 10 % of those without reported meteorism every week. Diarrhea was reported by 7 % and 6 % of the subjects, respectively. Any kinds of weekly occurring gastrointestinal symptoms were reported by 29 % and 25 % of people, respectively, but only 11 % and 7 % of them considered the symptoms bothersome.

Milk consumption and milk intolerance. Because milk was not available every day in the village store, milk consumption of the people might vary very much from day to day. Average milk consumption is shown in Figure 2. The difference in milk or sour milk consumption between those with and those without hypolactasia was not statistically significant, although the former group consumed them a little less.

T a b l e 2

Prevalence (%) of doctor-diagnosed peptic ulcer and gallbladder diseases in Skolt Lapps

	N	20-39 yrs	40-59 yrs	60 + yrs	Age when diag- nosed
Peptic ulcer dis- ease					
Males (N = 95)	5	4	9	4	23, 40, 46, 50, 70
Females (N = 82)	3	4	3	4	28, 43, 70
Gallblad- der dis- ease					
Males (N = 95)	1	0	3	0	55
Females (N = 82)	4	0	7	7	41, 42, 55, 60

Milk and sour milk intolerance was quite common and its frequency increased markedly with age (Fig. 3). Only one boy and one girl under 20 years of age reported milk intolerance, while in the age

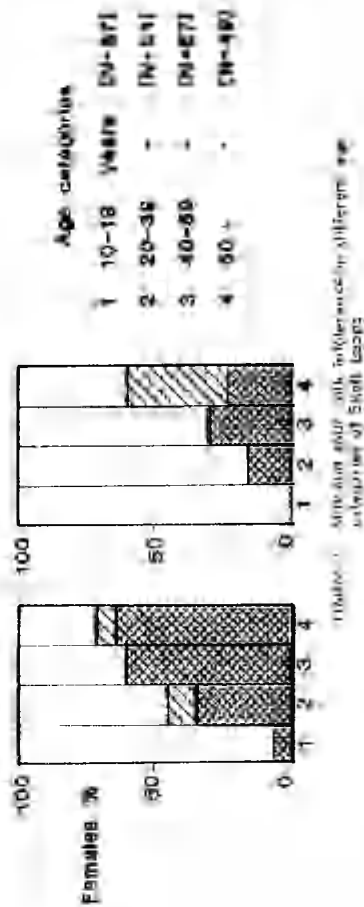
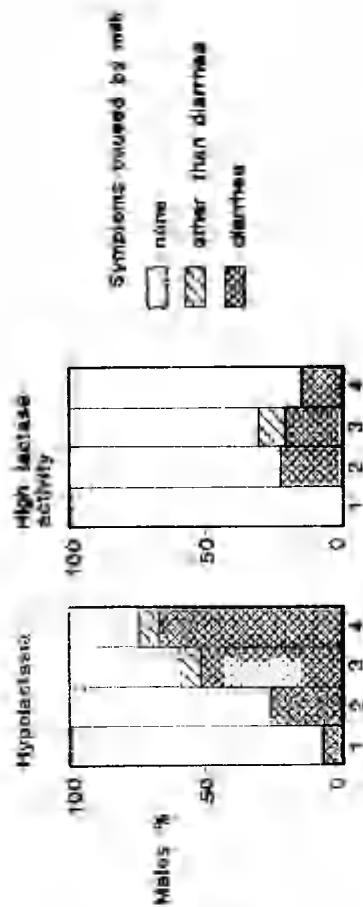


Figure 1. Age distribution of subjects with intolerance to different age categories of Skat Lactose.

Table 3

Serum lipids, height and weight in Skalt Lapps

Males	0-19 yrs			20-29 yrs			40-59 yrs			60 + yrs		
	Hypolact*	HLA**		Hypolact	HLA		Hypolact	HLA		Hypolact	HLA	
Number examined	15	10		18	9		16	10		17	7	
Cholesterol (mmol/l)	4.69	5.00		6.34	6.06		6.88	6.92		6.50	7.16	
Triglycerides (mmol/l)	0.77	0.64		1.10	1.02		1.10	1.18		0.92	0.99	
Height (cm)	149.3	151.5		164.6	167.3		157.9	160.2		158.8	155.4	
Weight (kg)	40.9	42.5		60.1	62.2		59.1	62.8		61.8	54.0	
Females												
Number examined	14	14		12	13		18	9		15	14	
Cholesterol (mmol/l)	4.73	5.25		6.49	6.32		7.15	6.78		7.19	7.80	
Triglycerides (mmol/l)	0.81	0.84		1.04	0.94		1.20	1.01		1.40	1.29	
Height (cm)	146.3	145.7		150.5	150.4		149.3	147.7		145.5	145.9	
Weight (kg)	43.1	41.3		54.7	53.3		62.8	58.2		59.4	55.5	

* Hypoactasia, ** High lactase activity

group of over 40 years, 61 % and 15 %, respectively, reported intolerance ($\chi^2 = 16.88$, two-sided $p < 0.0001$).

Occurrence of other gastrointestinal diseases. Other doctor-diagnosed gastrointestinal diseases except hypolactasia were rather rare. Only five males and three females reported that they had ever had a doctor-diagnosed peptic ulcer. They had been diagnosed at the age of 23 to 70 years, four of them had been operated on. Gallbladder disease was reported by one man and 4 women. All of these diagnoses had been made, when the patient was more than 40 years of age. Two males and 6 females had undergone appendectomy. There was no correlation between the occurrence of hypolactasia and these other gastrointestinal diseases (Table 2).

Nutritional status and serum lipids. The height, weight, and serum cholesterol and triglyceride concentrations in males and females are shown in Table 3. Relative weight and serum cholesterol and triglyceride concentrations were higher in females than in males. The level of these variables was not correlated with hypolactasia.

Correlation with coronary heart disease. Coronary heart disease diagnosed by electrocardiogram was not correlated with hypolactasia in males. In females the risk ratio for correlation of coronary heart disease with high lactase activity was 2.27 with 90 % confidence interval of 0.58 to 8.91 /16/. Mantel-Haenszel risk ratio for the whole material was 1.61, but neither was that statistically significant (Table 4).

T a b l e 4

Coronary heart disease diagnosed by electrocardiogram correlated with high lactase activity

	Coronary heart disease cases	Referents (no disease)	Total
Males			
High lactase activity	3	10	13
Hypolactasia	5	17	22
	8	27 RR = 1.02	35
Females			
High lactase activity	6	9	15
Hypolactasia	5	17	22
	11	26 RR = 2.27	37
RR _{M-H} = 1.61			

Discussion

The prevalence of selective hypolactasia was statistically significantly higher in Skolt Lapps than in other Lappish subpopulations, in Mountain and Inari Fisher Lapps /5, 11, 12/. The prevalence in Skolts, 60 %, is one of the highest prevalences reported in any population in Europe. In only few studies in Southern Italy and Southern Greece a higher prevalence has been found /3/.

In 10-14-year-old children the prevalence was similar to the prevalence in adults (Table 1). It means that the decline in lactase activity, i.e. the manifestation of hypolactasia, takes place in Skolt Lapps already by the age of 10 years, which is at least 10 years earlier than in Finns /15/.

People with hypolactasia reported gastrointestinal symptoms only a little more frequently than those without hypolactasia. A reason of this may be that milk consumption of Skolt Lapps was

rather low and occasional (Fig. 2), because milk was not available every day in the village store in Sevettijärvi where most of the Skolts lived. Usually milk was brought to the store only once a week.

Nevertheless, many people knew rather well whether they were intolerant of milk or sour milk or not. Like in other populations children and adolescents under 20 years of age tolerated milk products well. Only 5 % of them with hypolactasia reported that milk or sour milk produced diarrhea. In older age categories, however, milk or sour milk intolerance was much more common. Of those over 40 years who had hypolactasia more than 50 % (from 50 % to 65 % in different age and sex categories) informed that milk or sour milk caused diarrhea in them. Furthermore, a surprisingly high proportion, almost 20 %, of people without hypolactasia also reported milk or sour milk intolerance. One reason of that might be irregular consumption of milk.

Peptic ulcer and gallbladder diseases were rather uncommon in Skolts. It is probable, however, that the occurrence of these diseases was underestimated, because it was based on the questionnaire. However, also the clinical experience of local physicians proves that peptic ulcer and gallbladder diseases are rare and apparently rarer in Lapps including Skolt Lapps than in Finns (Leena Soininen, personal communication).

The level of serum cholesterol or triglyceride concentration was not correlated with hypolactasia. This is contradictory to an earlier observation in Finns, in whom serum triglyceride concentration was found to be significantly lower in people with hypolactasia than in people without hypolactasia /14/. A reason of the previous finding was considered to be an increased intestinal motility in people with hypolactasia caused by milk products and therefore a lower absorption of fat and other nutrients. Because Skolt Lapps consumed much less milk than Finns did, there was only a small difference in gastrointestinal motility between subjects with and without hypolactasia and therefore it was not surprising that no difference in serum lipid level was found.

A correlation between high lactase activity and coronary heart disease could not be demonstrated. A hypothesis of this correlation was proposed on the basis of the previous findings of blood lipids in people with hypolactasia /14/. Risk ratio in

females was, however, 2.27, but because the material was very small, only 11 cases with coronary heart disease out of 37 examined females, confidence interval was large and no statistical correlation could be found.

Conclusions

The following conclusions can be drawn from the study.

1. The prevalence of hypolactasia in Skolt Lapps is 60 %, one of the highest prevalences found in Europe.

2. Hypolactasia appears in most Skolts by the age of 10 years.

3. The difference in milk and sour milk consumption between Skolts with and without hypolactasia is not significant. However, subjects with hypolactasia report milk intolerance significantly more often.

- 4 Abdominal symptoms caused by hypolactasia are not common in Skolts. Eleven per cent of subjects with hypolactasia and 7 % of those without reported having bothersome symptoms every week.

5. There is no difference in serum cholesterol and triglyceride concentrations between Skolt Lapps with and without hypolactasia unlike it was reported in some previous studies.

6. Doctor-diagnosed peptic ulcer and gallbladder disease are not common and their occurrence is not correlated with the occurrence of hypolactasia.

7. Coronary heart disease diagnosed by electrocardiogram is not significantly correlated with hypolactasia in Skolt Lapps.

REFERENCES

1. Documenta Geigy: Scientific tables / Ed. by K. Diem, C. Lentner. - 7th ed. - Basle: Ciba-Geigy Limited, 1973.
2. Eriksson A. W., Fellman J., Forsius H., Lehmann W., Lewin T., Luukka P. The origin of the Lapps in the light of recent genetic studies // Circumpolar Health: Proc. of the Third Int. Symp. Yellowknife, NWT / Ed. by R. J. Shephard, S. Itoh. - Toronto and Buffalo: University of Toronto Press, 1976. - P. 169-182.
3. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans // Adv. in Human Genetics / Ed. by H. Harris, K. Hirschorn. - New York: Plenum Press, 1987. - Vol. 16. - P. 1-77.
4. Hasunen K., Pekkarinen M. The dietary intake of Finnish Skolt children // Circumpolar Health: Proc. of the Third Int. Symp. Yellowknife, NWT / Ed. by R. J. Shephard, S. Itoh. - Toronto and Buffalo: University of Toronto Press, 1976. - P. 135-141.
5. Isokoski M., Sahi T., Villako K., Tamm A. Epidemiology and genetics of lactose malabsorption // Ann. Clin. Res. - 1981. - Vol. 13. - P. 164-168.
6. Itkonen T. I. Suomen lappalaiset vuoteen 1945. - Porvoo: Werner Söderström Oy, 1948. (In Finnish.)
7. Lewin T., Hedegård B. The internordic IBP/HA studies of the Skolt Lapps in northern Finland in 1966 to 1969 // Proc. Finn. Dent. Soc. - 1971. - Vol. 67, Suppl. 1. - P. 9-12.
8. Lewin T., Hedegård B. Anthropometry among Skolts, other Lapps and other ethnic groups in northern Fennoscandia // Proc. Finn. Dent. Soc. - 1971. - Vol. 67, Suppl. 1. - P. 71-98.
9. Nickul E. Suomen saamelaiset vuonna 1962: Selostus Pohjoismaiden saamelaisneuvoston suorittamasta väestöntutkimuksesta: Master's dissertation. - Helsinki: University of Helsinki, Department of Statistics, 1968. (In Finnish.)

10. Sahi T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption // Scand. J. Gastroent. - 1974. - Vol. 9, Suppl. 30. - P. 1-73.
11. Sahi T. Intestinal lactose polymorphisms and dairy foods // Hum. Genet. - 1978. - Suppl. 1. - P. 115-123.
12. Sahi T. Selective small-intestinal hypolactasia in Finland: A review // Acta Commentat. Univ. Tartuensis. - 1987. - No 790. - P. 49-57.
13. Sahi T., Isokoski M., Kirjarinta M., Eriksson A. W. Isolated lactose malabsorption in Finnish Lapps // Acta Commentat. Univ. Tartuensis. - 1976. - No 385. - P. 123-128.
14. Sahi T., Jussila J., Penttilä I. M., Sarna S., Isokoski M. Serum lipids and proteins in lactose malabsorption // Amer. J. Clin. Nutr. - 1977. - Vol. 30. - P. 476-481.
15. Sahi T., Launiala K. Manifestation and occurrence of selective adult-type lactose malabsorption in Finnish teenagers. A follow-up study // Amer. J. Dig. Dis. - 1978. - Vol. 23. - P. 699-704.
16. Schlesselman J. J. Case-control studies: Design, conduct, analysis. - New York: Oxford University Press, 1982.
17. Sundberg S., Luukka P., Lange Andersen K., Eriksson A. W., Siltanen P. Blood pressure in adult Lapps and Skolts // Ann. Clin. Res. - 1975. - Vol. 7. - P. 17-22.
18. Sundberg S., Siltanen P., Lange Andersen K., Kirjarinta M., Lietzén R., Sahi T. Resting- and postexercise-ECG findings in an adult Lapp population // Ann. Clin. Res. - 1983. - Vol. 15. - P. 50-54.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И ГИПОЛАКТАЗИИ У СААМИ

Т. Сахи

Р е з ю м е

По принципу случайной выборки из 463 взрослых саами селектированы 230 лиц, т.е. 50 % взрослого населения. Из них были обследованы 85,4 % по поводу заболеваний пищеварительного тракта и кардиологических заболеваний. Всех обследованных опрашивали с целью выявления непереносимости молока и других питательных продуктов. В крови были исследованы холестерол и триглицериды, сделана нагрузочная проба лактозой с этанолом, и у лиц старше 40 лет была сделана ЭКГ. Гиполактазия обнаружена у 60 % саами, только у 7 % из них появились жалобы после употребления молока. Взаимосвязи гиполактазии с уровнем холестерола и триглицеридов, а также с изменениями в ЭКГ, не установлено.

SEEDETRAKTIHAIGUSTE JA HÜPOLAKTAASIA EPIDEMIOLOOGILINE UURIMINE KOLTA LAPLASTEL

T. Sahi

R e s ü m e e

463 Kolta saami hulgast selekteeriti juhusliku valiku printsiibil 230 isikut, s.o. 50 % täiskasvanud elanikest. Neist õnnestus uurida 85,4 % mitmesuguste seedeelundite ja kardioloogiliste haiguste esinemissageduse kindlakstegemiseks. Küsitlusega selgitati vaevuste esinemine, piima- ja teiste toitainete talumatus. Kõigil uurituil määrati vere kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus. Hüpolaktaasia uurimiseks kasutati laktoosi koormustesti etanooliga ja glükoosigalaktoosi-koormustesti. Elektrokardiograafiliselt uuriti üle 40-aastaseid inimesi.

Hüpolaktaasia oli 60 %-l, seejuures vaid 7 %-l neist tekkisid vaevused piimast. Selline hüpolaktaasia sagedus on suurim, mida selle piirkonna etnilistel gruppidel on leitud. Harva vaevusi piima suhtes võib seletada piima vähese kasutamisega Kolta saamide hulgas. Kolesterooli, triglütseriidide ja elektrokardiogrammi leid ei erinenud hüpolaktaasiaga ja laktoosi normaalse imendumisega uurituil.

SELEKTIIVSE HÜPOLAKTAASIA PRAKTILINE TÄHTSUS EESTLASTEL

R. Tammur

Kingissepa Rajooni Keskaigla

Juba ammu on teada, et osa inimesi ei talu piima. Kaua arvati, et piimatalumatuse põhjuseks on allergia piimavalkude suhtes. Viimaste aastakümnete uurimused on näidanud, et ülitundlikkust piimavalkude suhtes esineb üsna harva /9, 18, 25/. Praegu loevad kõik uurijad peamiseks piimatalumatuse põhjuseks laktoositalumatust, mille aluseks on ensüüm laktaasi puudulik aktiivsus peensoolelimaskestas. Peensoolelimaskesta struktuur ja teiste ensüümide aktiivsus on normaalsed. Seega on tegemist selektiivse hüpolaktaasiaga. See on retsessiivselt pärilik nähtus /23/. Selektiivne hüpolaktaasia ei ole haigus, vaid kõigi täiskasvanud imetajate, sealhulgas ka inimese, normaalne bioloogiline seisund. Selektiivse hüpolaktaasia sagedus erinevatel rahvastel on suuresti erinev. Enamikus maailma etnilistes rühmades leitakse teda 70 - 100 %-l täiskasvanud elanikest. Mõnedel Põhja-Euroopa rahvastel ulatub hüpolaktaasia sagedus elanikkonnas vaid mõne protsendini /3, 19, 26, 14/. Selektiivse hüpolaktaasia kui sedehyäirete põhjustaja praktiline tähtsus on erinevatel rahvastel samuti erinev, ofies suurim seal, kus hüpolaktaasia on sage ja piima tarvitatakse palju.

Käesoleva töö eesmärgiks oli selgitada selektiivse hüpolaktaasia kliinilist tähtsust Saaremaa eestlastel. Selleks tuli uurida selektiivse hüpolaktaasia sagedust elanikkonnas, laktoositalumatuse sagedust hüpolaktaasiaga isikute hulgas, hüpolaktaasia osa sedehyäirete tekkimisel ja hüpolaktaasia sagedust perekonniti.

Materjal ja meetodika

Uuritud on kolme põhimõtteliselt erinevat Saaremaa eestlaste rühma, kokku 699 inimest. Esimese rühma moodustasid 380 juhuslikkuse põhimõttel valitud Kuressaare elanikke vanuses 7 - 69 a., 204

naist ja 176 meest. Selle rühma vanuseline ja sooline struktuur vastas täielikult kogu linna samaealiste elanike vanuselisele ja soolisele struktuurile.

Teine rühm koostati haigetest, kes ise pöördusid arsti poole mittespetsiifiliste kaebustega seedetrakti poolt: puhitus, spastilised kõhuvalud, krooniline kõhulahtisus. Uurimisrühma võeti vaid sellised haiged, kellel kliiniliste, röntgenoloogiliste ja endoskoopiliste uurimismeetoditega ei õnnestunud leida seedetrakti patoloogilisi muutusi. Selles rühmas uuriti 220 haiget vanuses 20 - 69 a., 126 naist ja 94 meest.

Kolmanda rühma moodustasid 25 hüpolaktaasiaga isiku 99 esimese astme sugulast.

Hüpolaktaasia diagnoosimiseks kasutati koormuskatsu 50 g laktoosiga kombineerituna koormuskatsuga 25 g glükoosi ja 25 g galaktoosiga.

Tulemused ja arutelu

Juhusliku valiku rühmas oli selektiivse hüpolaktaasia sagedus 21 % (78/380): lastel vanuses 7 - 14 a. 12 % (9/78), noorukitel ja täiskasvanutel vanuses 15 - 69 a. 23 % (69/302) ($\chi^2 = 4,86$; $df = 1$; $p < 0,05$). Seni on selektiivse hüpolaktaasia sagedust mandrieestlaste hulgas uuritud kolmes töös. Kahes nendest saadi tulemuseks 24 % /14, 39/, ühes 31,7 % /28/. Nendes töödes on uuritud täiskasvanud eestlasi. Saadud tulemused ei erine oluliselt käesoleva töö tulemustest täiskasvanute osas. Eesti lapsi ei ole hüpolaktaasia sageduse suhtes varem uuritud.

Selgus, et 50 g laktoosi kõigil hüpolaktaasiaga isikutel kaebusi ei põhjusta. Seda on täheldanud ka paljud teised uurijad /7, 10, 11, 17, 22, 28/. Seedehäirete sagedus peale laktoosikoormust oli selgelt seotud vanusega. 7 - 29 a. vanustest tekkisid laktoositalumatuse sümptoomid 47 %-l (16/34), 30 - 69 a. vanustest tunduvalt sagedamini - 89 %-l (39/44) ($\chi^2 = 15,95$; $df = 1$; $p < 0,01$). Ka mitmed teised autorid märgivad, et mida vanemad on hüpolaktaasiaga isikud, seda sagedamini ilmnevad neil piimasuhkrutalumatuse kliinilised sümptoomid /4, 5, 6, 8, 15, 28/. Sümptoomide sageduse sõltuvust vanusest ei osata veel seletada. Võib ainult oletada, et indiviidi vananedes muutub tema soole mikrofloora või väheneb jämesooles süsivesikute laguproduktide tagasiimendumine ja laktoositalumatuse sümptoomid intensiivistuvad.

Koormuskatsuks kasutasime 50 g laktoosi. Selline kogus sisaldub umbes ühes liitris piimas. Praktilises elus nii suurt hulka piima korraga harilikult ei tarvitata. 78-st hüpolaktaasiaga isikust vaid 25 vältisid piima. 14-le 25-st piim lihtsalt ei meeldinud, 11 aga hoidusid piimast, sest see põhjustas seedehäireid. 50 g laktoosi tekitas kaebused kõigil 11-l. Järelikult ainult 11 78-st hüpolaktaasiaga isikust peavad tõesti piima vältima, ülejäänud võivad seda tarvitada piiratud koguses. Ka kirjanduses on leida palju töid, mille autorid leiavad, et enamik hüpolaktaasiaga inimesi talub hästi piiratud piimakoguseid ja täielik piimast loobumine ei ole harilikult vajalik /1, 4, 12, 13, 20, 21, 28/.

Mittespetsiifiliste seedehäiretega haigete hulgas oli hüpolaktaasia sagedus 31 % (69/220), mis on oluliselt rohkem kui samas vanuses elanikel üldpopulatsioonis ($\chi^2 = 4,48$; $df = 1$; $p < 0,05$). 69-st hüpolaktaasiaga haigest 61-l ilmnisid peale laktoosikoormust vaevused. Kõigil 61-l need kaebused, mille tõttu pöörduiti polikliinikusse, kas kadusid või vähenesid märgatavalt piimavabal dieedil. Niisiis, 61-l haigel 220-st oli hüpolaktaasia otseseks kaebuste põhjuseks. Ainult 16 haiget 61-st seostasid oma vaevusi piimaga, ülejäänud 45 tarvitasid piima vabalt ega aimanud, et piim ongi seedehäirete põhjuseks.

Kaheksal hüpolaktaasiaga haigel 69-st koormuskats seedehäireid ei tekitanud ja piimavaba dieet ei leevendanud nende vaevusi. Sellised haiged vajavad tingimata edasist uurimist.

Mittespetsiifiliste seedehäiretega haigete uurimine näitas, et hüpolaktaasia diagnoosimine võimaldab vabastada paljusid haigeid vaevustest rõõsa piima dieedist väljajätmisega. Hüpolaktaasia diagnoosimine ei tohi piirduda anamneesiga, sest ainult vähesed laktoositalumatusega haiged oskavad ise oma kaebusi piimaga seostada. Samale järeldusele jõudis ka J. Jussila kaasautoritega 1969. a., uurides mittespetsiifiliste seedehäiretega täiskasvanud soomlasi /16/.

25-l hüpolaktaasiaga isikul uuriti 99 esimese astme sugulast, 30 last ja 69 täiskasvanut. Hüpolaktaasia sagedus nende hulgas oli 53 % (52/99), mis on oluliselt rohkem kui populatsioonis ($\chi^2 = 40,67$; $df = 1$; $p < 0,001$). See sobib hästi selektiivse hüpolaktaasia päritolu geneetilise hüpoteesiga /2, 11, 23, 24, 27/.

Käesoleva töö tulemused näitavad, et selektiivse hüpolaktaasia kliiniline tähtsus on erinevates elanikkonna rühmades erinev. Populatsioonis 7 - 14 a. vanuste laste hulgas võib piim põhjustada seedehäireid igal 16. lapsel. Hüpolaktaasia sagedus nendel on 12 % ja 50 g laktoosi kutsub esile kaebused umbes pooltel hüpolaktaasiaga isikutest.

15 - 29-aastastel eestlastel võib piim olla vaevuste põhjuseks igal kümnendal. Hüpolaktaasia sagedus nendel on 23 % ja laktoosikoormus vallandab seedehäired pooltel hüpolaktaasiaga isikutest.

Üle 30-aastastel eestlastel on hüpolaktaasia sagedus samuti 23 %, kuid 50 % laktoosi põhjustab vaevused enamikul (89 %) hüpolaktaasiaga isikutel. Seega võib rohke piimatarbimine esile kutsuda seedehäired ligikaudu igal viiendal eestlasel, kes on üle 30 aasta vana.

Mittespetsiifiliste seedehäiretega haigete hulgas leitakse selektiivset hüpolaktaasiat igal kolmandal. Seejuures on viimane sageli ainsaks vaevuste põhjuseks.

Eriti sage on selektiivne hüpolaktaasia sellest haaratute perekondades. Ta on diagnoositav igal teisel esimese astme sugulasel.

KIRJANDUS

1. Alzate H., Hernando G., Javier G. Lactose intolerance in South American Indians // Amer. J. Clin. Nutr. - 1969. - Vol. 22. - P. 122-123.
2. Bayless T. M., Christopher N. L., Boyer S. H. Autosomal recessive inheritance of intestinal lactase deficiency: Evidence from ethnic differences // J. Clin. Invest. - 1969. - Vol. 48. - P. 6a.
3. Bayless T. M., Paige D. M., Ferry G. D. Lactose intolerance and milk drinking habits // Gastroent. - 1971. - Vol. 60. - P. 605-608.
4. Bell R. R., Draper H. H., Bergan J. G. Sucrose, lactose, and glucose tolerance in Northern Alaskan Eskimos // Amer. J. Clin. Nutr. - 1973. - Vol. 26. - P. 1185-1190.

5. Bolin T. D., Davis A. E., Seah C. S., Chua K. L., Young V., Kho K. M., Siak C. L., Jacob E. Lactose intolerance in Singapore // Gastroent. - 1970. - Vol. 59. - P. 76-84.
6. Doxiadis S. Lactose intolerance in Greeks // Lancet. - 1973. - Vol. 1. - P. 271.
7. Ellestad-Sayed J. J., Haworth J. C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians // Amer. J. Clin. Nutr. - 1977. - Vol. 30. - P. 698-703.
8. Flatz G., Saengudom Ch., Sanguanbhokhai T. Lactose intolerance in Thailand // Nature. - 1969. - Vol. 221. - P. 758-759.
9. Gerrard J. V., Lubos M. C., Hardy L. W., Holmund B. A., Webster D. Milk allergy: Clinical picture and familial incidence // Canad. Med. Assoc. J. - 1967. - Vol. 97. - P. 27-29.
10. Gilat Y., Kuhn R., Gelman E., Mizrahy O. Lactose deficiency in Jewish communities in Israel // Amer. J. Dig. Dis. - 1970. - Vol. 15. - P. 895-904.
11. Gudmand-Höyer E., Jarnum S. Lactose malabsorption in Greenland Eskimos // Acta Med. Scand. - 1969. - Vol. 1986. - P. 235-237.
12. Gudmand-Höyer E. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption // Amer. J. Dig. Dis. - 1977. - Vol. 22. - P. 177-181.
13. Isokoski M., Jussila J. Lactose load and abdominal symptoms: Should milk be withdrawn from healthy subjects with low lactase levels? // Gastroent. - 1973. - Vol. 64. - P. 136-138.
14. Isokoski M., Sahi T., Villako K., Tamm A. Epidemiology and genetics of lactose malabsorption // Ann. Clin. Res. - 1981. - Vol. 13. - P. 164-168.
15. Johnson J. D., Simoons F. J., Hurwitz R., Grange A., Michell C. H., Sinatra F. R., Sunshine P., Robertson W., Bennet P., Kretchmer N. Lactose malabsorption among the Pima Indians of Arizona // Gastroent. - 1978. - Vol. 73. - P. 1299-1304.

16. Jussila J., Launiala K., Gorbato O. Lactase deficiency and a lactose-free diet in patients with "unspecific abdominal complaints" // *Acta Med. Scand.* - 1969. - Vol. 186. - P. 217-222.
17. Jussila J., Isokoski M., Launiala K. Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population // *Scand. J. Gastroent.* - 1970. - Vol. 5. - P. 49-56.
18. Kokkonen J., Similä S. Cow's milk intolerance with melena // *European J. Pediatrics.* - 1980. - Vol. 135. - P. 189-194.
19. Kretchmer N. Memorial lecture: Lactose and lactase - a historical perspective // *Gastroent.* - 1971. - Vol. 61. - P. 805-813.
20. Ladas S., Papanikos J., Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: Correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance // *Gut.* - 1982. - Vol. 23. - P. 968-973.
21. McMichael H. B., Webb J., Dawson A. M. Lactose deficiency in adults: A cause of functional diarrhoea // *Lancet.* - 1965. - Vol. 1. - P. 717-720.
22. Newcomer A. D., Thomas P. J., McGill D. B., Hofmann A. F. Lactase deficiency: A common genetic trait of the American Indian // *Gastroent.* - 1977. - Vol. 72. - P. 234-237.
23. Sahi T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption // *Scand. J. Gastroent.* - 1974. - Vol. 9. - Suppl. 30.
24. Sahi T., Launiala K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult-type lactose malabsorption // *Gastroent.* - 1977. - Vol. 73. - P. 321-232.
25. Savilahti E. Cow's milk allergy // *Allergy.* - 1981. - Vol. 36. - P. 73-88.
26. Simoons F. J. New light on ethnic differences in adult lactose intolerance // *Amer. J. Dig. Dis.* - 1973. - Vol. 18. - P. 595-611.
27. Sowers M. J., Winterfeld E. Lactose intolerance among Mexican Americans // *Amer. J. Clin. Nutr.* - 1975. - Vol. 28. - P. 704-705.

28. Кууск И.Э. Селективная малабсорбция лактозы среди эстонцев: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Тарту, 1981.
29. Сарв К.Й., Соколов С.Т. Малабсорбция лактозы у жителей молодого возраста в Эстонской ССР: Конкурсная работа. – Тарту, 1976. (Рукопись находится в деканате медицинского факультета.)

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ГИПОЛАКТАЗИИ СРЕДИ ЭСТОНЦЕВ

Р.Х. Таммур

Р е з ю м е

Изучено практическое значение селективной гипولاктазии в разных группах эстонского населения оострова Сааремаа. Частота селективной гипولاктазии среди детей в возрасте 7 - 14 лет составляет 12 % (9/78), среди подростков и взрослых в возрасте 15 - 69 лет - 23 % (69/302), среди больных с неспецифическими расстройствами пищеварения - 31 % (69/220), среди родственников первой степени лиц с селективной гипولاктазией - 53 % (52/99). Нагрузка молочным сахаром вызывает жалобы не у всех лиц с селективной гипولاктазией. Частота непереносимости лактозы зависит от возраста. В возрасте моложе 30 лет симптомы непереносимости наблюдаются у 47 %, в возрасте старше 30 лет - у 89 % лиц с селективной гипولاктазией. Выявление селективной гипولاктазии позволяет освободить многих больных от расстройств пищеварения путем исключения из рациона свежего молока.

PRACTICAL SIGNIFICANCE OF SELECTIVE HYPOLACTASIA IN ESTONIANS

R. Tammur

S u m m a r y

Practical significance of selective hypolactasia in different groups of the Estonian population of the island of Saaremaa has been studied. Prevalence of selective hypolactasia among children in the age of 7 - 14 years was 12 % (9/78), among adolescents and adults in the age of 15 - 69 years - 23 % (69/302), among patients with nonspecific abdominal complaints - 31 % (69/220), among the first degree relatives of the subjects with selective hypolactasia - 53 % (52/99). Not all subjects with selective hypolactasia have abdominal complaints after lactose load. Prevalence of symptoms is dependent on age. In the age younger than 30 years lactose intolerance has been described in 47 %, in the age older than 30 years - in 89 % of subjects with selective hypolactasia. Diagnosis of selective hypolactasia enables the doctor to put the patients on a milk free diet.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МОЛОКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Т.Э. Вяли, А.О. Тамм, А.Я. Пээтсалу

Тартуский государственный университет
Институт общей и молекулярной патологии ТГУ

Больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки употребляют большое количество молока в качестве диетической терапии. По литературным данным /1, 2, 8/, у рассматриваемых больных после классической резекции желудка довольно часто возникает непереносимость молока (НМ). Внедрением органосохраняющих операций с ваготомией в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выяснилось, что даже эти эффективные методы, дающие хорошие результаты, вызывают у определенного контингента больных функциональные расстройства, проявляющиеся после приема свежего молока. Обычно авторы исследований связывают возникновения НМ после хирургического лечения язвенной болезни с демпинг-синдромом /2, 9, 11, 14/. В то же время основной причиной НМ у здоровых лиц считается генетически передаваемая нехватка фермента лактазы в тонкой кишке – гиполактазия (ГЛ)/5, 6/. В последнее время как в литературных источниках /1, 15/, так и в наших наблюдениях /7/ НМ и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки чаще всего связывается с ГЛ. Роль ГЛ в возникновении НМ у больных после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки малоизучена. Целью данного исследования являлось обсуждение возможных путей профилактики НМ, исходя из основных причин ее возникновения.

Материал и методика

Исследования НМ проводились у 183 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки как до, так и через 1 год после хирургического лечения. Динамическое наблюдение за больными с постоперативными функциональными расстройствами длилось в течение трех лет. Из всех 183 обследованных было 29 женщин и 154 мужчин в возрасте от 20 до 72 лет, имеющих анамнез болезни от 2 до 45 лет. Среди них насчитывалось 139 /76 %/ больных с

осложненными формами и только 44 (24 %) с неосложненной формой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Методами хирургического лечения у 57 больных служила изолированная селективная проксимальная ваготомия (СПВ), у 75 – селективная проксимальная ваготомия с пилоропластикой и удалением язвы (СПВ и ПП), у 36 – стволовая ваготомия с пилоропластикой и удалением язвы (СтВ и ПП), у 15 – стволовая ваготомия с антрэктомией, удалением язвы и восстановлением дуоденального пассажа (СтВ и АЭ). Такой выбор методов операции был обусловлен большим удельным весом осложненных форм язвенной болезни двенадцатиперстной кишки среди больных, подвергнутых хирургическому лечению. Специальные методы комплексного исследования НМ представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

Методы исследования

М е т о д	Для выяснения
1. Проба с молоком	непереносимости молока
2. Нагрузка с лактозой и глюкозой-галактозой	гиполактазии (ГЛ)
3. Провокационный тест с гипертоническим раствором глюкозы	демпинг-синдрома
4. Гастрофлюорография	изменений эвакуаторной функции желудка

НМ выявлялось на основе возникновения клинических симптомов после дачи одного стакана (200 мл) свежего молока. Симптомами, возникающими после приема молока и лежащими в основе диагностики НМ, были метеоризм, жидкий стул, боли в животе, общая слабость, сердцебиение, потливость, тошнота и рвота. В комплекс исследования больных были включены еще и другие методы.

ГЛ диагностировали при помощи нагрузочной пробы с 50 г лактозы (НПЛ). Концентрацию глюкозы в периферической крови определяли методом глюкозооксидазы при помощи тест-полосок и колориметра фирмы "Ames". Диагноз ГЛ ставили до операции в тех случаях, когда повышение концентрации глюкозы в крови при НПЛ не доходило до 1,1 ммоль/л. В случае плоской глюкозной кривой после НПЛ проводили нагрузочную пробу с 25 г глюкозы – 25 г галактозы для исключения синдрома общей малабсорбции. В связи с тем, что резекция желудка оказывает влияние на

гликемические кривые при НПЛ (1, 3/, нами уточнены критерии оценки результатов НПЛ после различных методов хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки /7/. Результаты НПЛ после органосохраняющих или органосберегающих операций с ваготомией следует оценивать по-разному, исходя из наличия пилоропластики или антрэктомии (таблица 2).

Т а б л и ц а 2

Критерии оценки результатов нагрузочной пробы с 50 г лактозы

Группы обследованных	Максимальное повышение уровня глюкозы в периферической крови от исходной величины	
	диагноз: малабсорбция лактозы, в том числе ГЛ	диагноз: нормальная абсорбция лактозы
Больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки	менее 1,1 ммоль/л (< 20 мг/100 мл)	1,1 ммоль/л или более (20 мг/100 мл)
Перенесшие СПВ	менее 1,1 ммоль/л (< 20 мг/100 мл)	1,1 ммоль/л или более (20 мг/100 мл)
Перенесшие ваготомию и пилоропластику (СПВ и ПП; СтВ и ПП)	менее 1,7 ммоль/л (< 30 мг/100 мл)	1,7 ммоль/л или более (30 мг/100 мл)
Перенесшие СтВ и АЭ	менее 2,2 ммоль/л (< 40 мг/100 мл)	2,2 ммоль/л или более (40 мг/100 мл)

Наличие демпинг-синдрома определяли введением натощак перорально 40 % раствора глюкозы из расчета 1 г глюкозы на 1 кг веса тела больного /12/. По выраженности жалоб устанавливали степень тяжести синдрома /9/.

Эвакуаторную функцию желудка определяли гастрорентгенографически с выработанной нами полужидкой рентгенконтрастной пищевой смесью /13/, время полупорожнения желудка ($T_{1/2}$) — планиметрически на флюорограммах.

Анализ результатов базировался на системе статистической обработки данных для ЭВМ "ЕС-1060" ВЦ ТГУ.

Результаты и их обсуждение

До операции НМ диагностировали у 20 (11 %), после операции — у 65 (36 %) из всех 183 больных, так что почти каждый третий больной, излеченный от язвенной болезни хирургическим методом, не переносил после операции свежего молока.

Проспективное обследование больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки позволило диагностировать ГЛ у тех же 58 больных из 183 (32 %) до и после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и показать, что операции на желудке не изменяют всасывания лактозы, т.е. не изменяют частоты встречаемости ГЛ, не вызывают возникновения вторичной мальабсорбции лактозы вследствие поражения слизистой оболочки тонкой кишки. 32 %-ая встречаемость ГЛ среди больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не отличается от частоты ее встречаемости среди эстонского населения /10/.

До операции НМ в подавляющем большинстве случаев (у 19 из 20) связывалась с ГЛ. Клиническая картина НМ характеризовалась у них метеоризмом, жидким стулом и коликообразными болями в животе. Совпадение жалоб у больных с ГЛ после приема молока и после НПП убедило нас, что источником жалоб является содержащаяся в молоке лактоза. Причиной НМ служила у них ГЛ. Анализ всех 58 обследованных больных с ГЛ выявил среди них неодинаковую переносимость лактозы. Оперативное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки повысило среди них частоту случаев непереносимости лактозы от 33 % (у 19 из 58) до 66 % (у 38 из 58). После хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки НМ наблюдалась и у 22 % (у 27 из 125) обследованных, имеющих нормальную абсорбцию лактозы, но в три раза реже, чем у больных с ГЛ. Такое распределение функциональных расстройств после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выдвигало в качестве основной причины НМ после операции на желудке ГЛ, оставляя и место для демпинг-синдрома.

Различия в названных синдромах основываются на довольно типичной клинической картине (таблица 3). У больных с ГЛ и после операции встречающаяся НМ характеризовалась метеоризмом, жидким стулом и коликообразными болями в животе, т.е. непереносимостью лактозы. Среди больных с нормальной абсорбцией лактозы проявляющаяся после операции на желудке НМ характеризовалась в боль-

шинстве случаев (у 19 из 27) общей слабостью, потливостью, сердцебиением, изменениями артериального давления, т.е. симптомами, характерными для демпинг-синдрома. У них был диагностирован демпинг-синдром легкой-средней степени. Кроме того, провокационный тест с гипертоническим раствором глюкозы вызывал демпинг-реакцию и у 3 лиц с НМ при ГЛ. Поскольку совпадения синдромов у одного и того же больного наблюдались лишь в трех-четыре случаях, то можно сказать, что из двух приведенных в литературе основных постваготомических расстройств демпинг-синдрома и диареи последняя связана прежде всего с ГЛ. Кроме описанных выше жалоб НМ, молоко вызывало у 8 больных при нормальной абсорбции лактозы тошноту и рвоту. Не исключена возможность, что они кроме лактозы не переносили и другие компоненты молока, на что указывают некоторые авторы /4/.

Т а б л и ц а 3

**Клиническая картина непереносимости молока
после хирургического лечения язвенной
болезни двенадцатиперстной кишки**

	Природа непереносимости молока		
	ГЛ n = 38	демпинг-синдром n = 19	другие n = 3
Жалобы	метеоризм жидкий стул боли в животе	общая слабость потливость сердцебиение изменение артериального давления	тошнота рвота

Изучение зависимости возникновения НМ от использованных в данной работе методов операции (таблица 4) показало, что возникновение НМ после операции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки зависит не от вида ваготомии, а от применения пилоропластики или антрумэктомии. Ваготомия сама не вызывала НМ. Дополнение ваготомии пилоропластикой или антрумэктимией приводило к ускоренному опорожнению желудка и к возникновению НМ.

Из данного обследования вытекает, что основными причинами НМ после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является ГЛ и демпинг-синдром. Их клиническое проявление сочеталось с ускоренным опорожнением желудка. Динамическое наблюдение

за всеми 65 больными с постоперативными функциональными расстройствами в течение трех лет показало, что молоко надолго остается источником недомоганий почти у каждого третьего (у 58 из 183) больного, подвергавшегося хирургическому лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Т а б л и ц а 4

Непереносимость молока и эвакуаторная функция желудка после различных видов ваготомии с пилоропластикой, антрумэктомией или без них

	Непереносимость молока		Среднее время ($T_{1/2} \pm m$) полуопорожнения в мин	
	до операции	после операции	до операции	после операции
СПВ и ПП n = 75	8	34**	62 ± 5	$36 \pm 2^{**}$
СПВ n = 57	7	10	62 ± 4	60 ± 3
СтВ и ПП n = 36	4	14*	77 ± 10	$32 \pm 2^{**}$
СтВ и АЭ n = 15	1	7*	74 ± 8	$24 \pm 6^{**}$
Всего n = 183	20(11 %)	65*(36 %)	65 ± 7	$43 \pm 2^{**}$

Различие по группам до и после операции:

* значительно при $p < 0,05$;

** значительно при $p < 0,001$.

Наш опыт проспективного изучения НМ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки позволяет наметить следующие пути диагностики и профилактики возникновения НМ после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Ориентировочное представление о НМ дадут направленный анамнез и клинические симптомы, возникающие после дачи одного стакана (200 мл) свежего молока (таблица 3). Для более подробного изучения НМ у больных с оперированным желудком рекомендуется выявлять ГЛ при помощи НПЛ и демпинг-синдром посредством провокационной пробы на демпинг-реакцию. При оценке результатов НПЛ следует руководствоваться критериями диагностики ГЛ, рекомендованными нами (таблица 2).

Из методов хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выделилась изолированная СПВ, как наиболее подходящая для профилактики возникновения НМ. Но поскольку в настоящее время больные, подлежащие хирургическому лечению, довольно часто (в нашем материале 3/4 больных) имеют осложненные формы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, то нередко проведение изолированной СПВ неосуществимо. Следовательно, изолированная СПВ является методом профилактики НМ только для больных с неосложненной формой язвенной болезни. Она предполагает более тесное сотрудничество терапевтов и хирургов, чтобы слишком не затягивалось направление на оперативное лечение.

Проведение ваготомии с пилоропластикой или антрумоэктомией вызывало у 44 % (55 из 126) больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки НМ на долгое время. У больных с ГЛ НМ возникала в 3 раза чаще (66 %), чем у больных с нормальной абсорбцией лактозы (22 %). Следовательно, выявление ГЛ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до операции позволяет прогнозировать характер и частоту возникновения постоперативных функциональных расстройств.

Исключив из рациона больных с НМ после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при ГЛ только свежемолочные продукты, а при демпинг-синдроме кроме молока и все сладкие жидкие блюда станет возможной профилактика недомоганий, источником которых выступает свежее молоко.

Из вышесказанного следует, что НМ является довольно универсальным показателем постоперативных функциональных расстройств. Комплексное изучение НМ после операции на желудке позволяет выяснить причины ее возникновения и индивидуализированной диетотерапией действительно помочь больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gudmand-Hoyer E., Jarnum S. Milk intolerance following gastric surgery // Scand. J. Gastroent. - 1969. - Vol. 4. - P. 127 - 132.
2. Hellemans N. The so-called "dumping-syndrome" after partial gastric resection for peptic ulcer // Acta Med. Scand. - 1954. - Vol. 148. - P. 367 - 374.
3. Pirk F., Skala I., Vulterinova M. Milk intolerance after gastrectomy // Digestion. - 1973. - Vol. 9. - P. 130 - 137.
4. Raymondis L.M., Garcia C. Distaste for milk: Psychological aspects // Milk intolerances and rejection: The 4th Symp. Gastroenterology and Nutrition, nov. 27 - 28, 1981 at Sophia-Antipolis / Ed. J. Delmont. - Basel: Karger, 1983. - P. 162 - 166.
5. Sahi T., Isokoski M., Jussila J. et al. Recessive inheritance adult-type lactose malabsorption // Lancet - 1973. - Vol. 2. - P. 823 - 826.
6. Виллако К.П., Кууск И.Э., Тамм А.О. Практическое значение малабсорбции лактозы // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - М., 1975. - Т. 8. - С. 288 - 290.
7. Вяли Т.Э. Влияние ваготомии и пилоропластики на клиническое проявление селективной малабсорбции лактозы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1986. - 15 с.
8. Комаровский Ю.Т. Клиника и патогенез демпинг-синдрома // Диагностика и лечение постгастрорезекционных синдромов у язвенных больных: Доклады и прения симпозиума (Москва, 16 - 18 марта 1967 г.). - Тернополь, 1968. - С. 103 - 119.
9. Кузин М.И., Чистова М.А., Чистов Л.В. Диагностика и хирургическое лечение постгастрорезекционных синдромов // Сов. мед. - 1976. - № 2. - С. 78 - 83.
10. Кууск И.Э. Селективная малабсорбция лактозы среди эстонцев: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1981. - 16 с.
11. Панцырев Ю.М., Гринберг А.А. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах. - М., 1979. - 159 с.

12. Сарв И.И. Хирургия декомпенсаций пищеварения после резекции желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Тарту, 1971. - 56 с.
13. Сарв И.И., Тару Р.Р., Вяли Т.Э. Эвакуаторная функция желудка после различных типов ваготомии // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и гастроэнтерологической хирургии: Тез. докл. 1-го съезда хирургов Эстонской ССР. - Таллин, 1982. - Разд. 2. - С. 196 - 197.
14. Сибуль У.Ф., Труве Р.А. Значение органосберегающих операций в профилактике демпинг-синдрома у больных язвенной болезнью // Сов. мед. - 1976. - № 2. - С. 83 - 85.
15. Шерешевский М.Г., Нищий В.А., Белявская Л.А. Лактаза слизистой оболочки тонкой кишки и переносимость молочных продуктов при язвенной болезни до и после органосохраняющих операций с ваготомией // Клин. мед. - 1975. - № 11. - С. 48 - 51.

THE DIAGNOSE AND PREVENTION OF MILK INTOLERANCE AFTER DUODENAL ULCER SURGERY

T. Väli, A. Tamm, A. Peetsalu

S u m m a r y

Nowadays the methods used in peptic ulcer surgery cannot entirely prevent the appearance of postoperative functional troubles, the most frequent of which is milk intolerance (MI).

The authors of the article present their research material and experiences gathered from examining patients suffering from MI. The investigation was performed on 183 patients with duodenal ulcer before as well as after different methods of operation: proximal gastric vagotomy (PGV), PGV with pyloroplasty, truncal vagotomy with pyloroplasty, truncal vagotomy with antrumectomy. 76 % of the patients were operated on for the troubles of the duodenal ulcer disease. The investigations carried out were as follows: (a) a load test of 200 g of milk; (b) a load test of 50 g of lactosis; (c) dumping syndrome provocation with the solution of hypertonic glucose; (d) determining the speed of stomach evacuation.

Before the operation the frequency of the appearance of MI was 11 %, after the operation it was 36 %. Besides the appearance of MI was connected with pyloroplasty and antrumectomy. The clinical picture of MI was heterogeneous, having prevailing features of hypolactasia (HL) and the dumping syndrome. HL served as a reason for MI significantly more frequently than the dumping syndrome. The clinical manifestation of the above mentioned syndromes was connected with the rapid emptying of the stomach after those operations. After isolated PGV MI did not increase in frequency.

The present experience characterises MI as one of the functional postoperative stomach troubles. To prevent MI duodenal ulcer patients must be operated on before the appearance of the complications and when PGV is still effective. After gastric surgery, perhaps, the only possibility of preventing MI is to put the patients suffering from MI on a rational diet.

DUODEENUMIHAAVANDI KIRURGILISE RAVI JÄRGSE PIIMATALUMATUSE DIAGNOSTIKA JA PROFÜLAKTIKA

T. Väli, A. Tamm, A. Peetsalu

R e s ü m e e

Tänapäeval kasutusel olevad peptilise haavandi kirurgilise ravi meetodid ei väldi alati maooperatsioonijärgsete funktsionaalsete häirete teket.

Sagedasim neist on piimatalumatus (PT). Autorid esitavad oma materjali ja kogemusi PT-ga haigete uurimisel. 183 duodenaalhaavandtõve haiget uuriti enne ja 3 aasta jooksul pärast mitmesuguseid maooperatsioone (SPV, SPV + PP, TV + PP, TV + AE). 76 % haigetest opereeriti tüsistunud haavanditega. Uuringutest tehti test 200 g piimaga, koormus 50 g laktoosiga, vajadusel ka glükoosi-galaktoosiga, damping-sündroomi provokatsioon hüpertooniilise glükoosilahusega, määrati maopassaži kiirus.

Enne operatsiooni oli PT 11 %-l haigetest, pärast 36 %-l. Põhiosa PT juhtudest (55/65-st) ilmnes haigetel, kel rakendati püloroplastika või antrumektoomiaga seotud operatsioonimeetodeid. Antrumektoomia ja püloroplastika järel esines PT 44 %-l opereerituist. PT põhjuste täpne analüüs tõi nii operatsioonieelse kui ka operatsioonijärgse PT peamise põhjusena esile ensüüm laktaasi defitsiidist tingitud laktoositalumatuse. Teisele kohale jäi piimast vallanduv damping-sündroom. Nimetatud sündroomide kliiniline manifesteerumine seostus mao kiirenenud operatsioonijärgse tühjenemisega. Laktaasidefitsiidiga patsientidel tekkis PT kolm korda sagedamini kui laktoosi normaalse imendumise korral. Isoleeritult SPV ei põhjustanud PT teket.

Käesolev kogemus lubab PT iseloomustada kui püsivat postoperatiivsete funktsionaalsete häirete näitajat. PT vältimise peamiseks teeks kirurgiakliinikus on tüsistumata duodenaalhaavandtõve korral isoleeritult rakendatav SPV. Seega on PT jt. funktsionaalsete häirete vältimiseks vaja rakendada kirurgilist ravi senisest varem, enne tüsistuste tekkimist. Juba opereeritud haigetel on PT vältimise põhimiseks teeks ratsionaalne dieet-ravi.

VÄLJAHEITE LENDUVAD RASVHAPPED SEEDETRAKTI MIKROFLOORA ISELOOMUSTAJANA

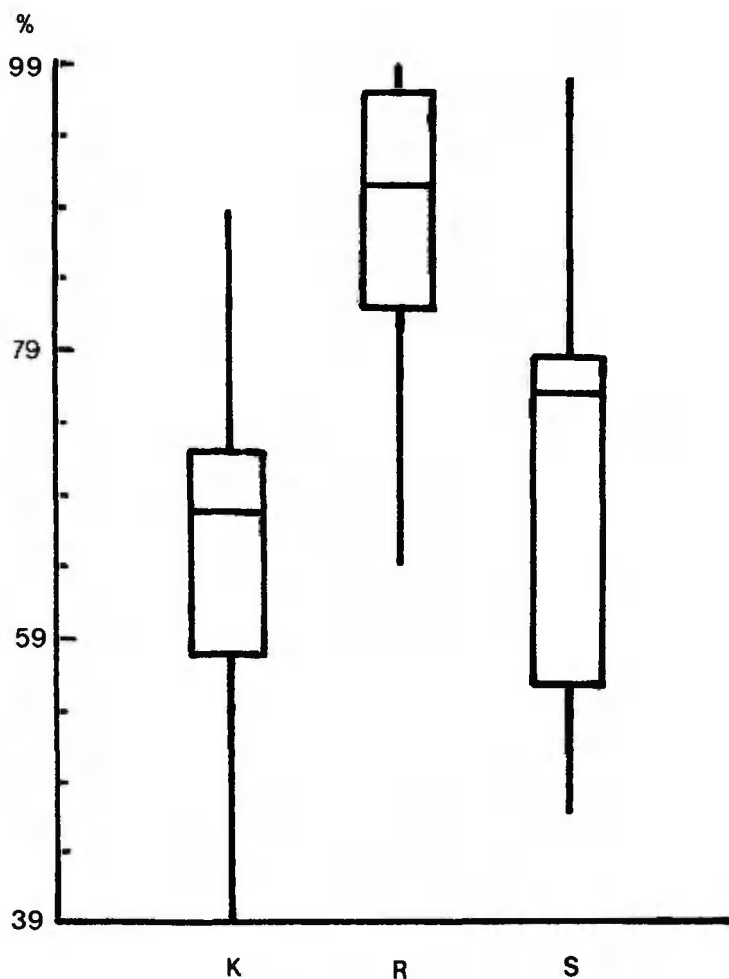
U. Siigur, A. Tamm

Tartu Riiklik Ülikool

Seedetrakti mikrofloora (SMF) on keerukas ökosüsteem, koosnedes sadadest mikroobiliikidest, nende omavahelistest seostest ja vahekordadest makroorganismiga /16/. Viimased aastakümned on oluliselt laiendanud arusaamu soole mikrofloora osast peremeesorganismi homöostaasi säilitamises, samuti on esitatud uusi hüpoteese SMF rollist mitmesuguste haiguste patogeneesis /3, 8, 16/, alates ateroskleroosist ning lõpetades vähiga.

Valdava osa soole mikrofloorast moodustavad anaeroobsed mikroorganismid /16/. Just anaeroobide määramismeetodite töömahukus ja aeganõudvus on tinginud alternatiivsete, biokeemiliste meetodite väljatöötamise ja kasutuselevõtu SMF kui ökosüsteemi uurimisel /14, 17, 21/, kus üksikute mikroobiliikide määramise asemel otsustatakse koosluse üle selle ainevahetusproduktide, metaboliitide alusel. Üheks niisuguseks võimaluseks on määrata lenduvaid rasvhappeid (LRH): äädikhape, propioonhape, isovõihape, võihape, isopalderjanhape, palderjanhape, isokapronhape, kapronhape). LRH tekivad anaeroobsete mikroorganismide ainevahetuse tagajärjel. Erandi moodustab äädikhape, mida on suutelised produtseerima ka aeroobid /18/. LRH leidub olulises hulgas kõigi imetajate jämesooles ja väljaheites (v.a. mikroobivabad katseloomad) /4/. LRH leidumine peensoolesisaldises viitab anaeroobide liigkasvule /6/.

Meie töö eesmärgiks oli uurida: (A) kuidas kajastavad väljaheite lenduvad rasvhapped SMF muutusi anatoomilisest defektist tingitud peensoole düsbioosi korral ning (B) kas nimetatud meetod võimaldab avastada ka SMF suhteliselt väiksemaid erinevusi, mis võivad esineda tervetel inimestel.



Joonis 1. Äädikhape osakaal LRH spektris 2 kuu vanustel lastel sõltuvalt toitmiseviisist: K - kunstlik toit, R - rinnapiim, S - segatoit.

Vertikaalsed jooned näitavad minimaalseid ja maksimaalseid väärtusi, ruutkülik katab keskmise 50 %, horisontaaljoon selles on mediaan.

Materjal

A. Stagneeriv peensooleling rottidel. 28 Wistar-rottil rajati kirurgiliselt peensoole ülemise ja keskmise kolmandiku piiril 6 cm pikkune isoperistaltiline (täituv) peensooleling /5/. Väljaheide LRH määramiseks koguti spetsiaalsetes metaboolsetes puurides enne operatsiooni ja kahe nädala möödudes. 12 rotile manustati 2 nädalat pärast lõikust 5 päeva vältel anaeroobidevastast ravimit metronidasooli 5 mg x 2 intragastraalselt.

B. 1) Erineva toitmisviisiga imikud. 39 Tartu Kliinilises Sünnitusmajas sündinud tervel lapsel määrati väljaheite LRH sisaldus 2 kuu vanuses. 13 neist olid selle ajani olnud pidevalt rinnapiimal, 5 segatoidul ning 21 viimase 2 kuni 7 nädala vältel kunstlikul toidul.

2) Erisugune laktoositaluvus hüpolaktaasia puhul. 33 primaarse täiskasvanutuüpi hüpolaktaasiaga isikul Kuressaare linnas (osa varem kirjeldatud juhuslikust valikust) /22/ määrati väljaheite LRH sisaldus. 19 neist olid varem tehtud laktoosi koormustestile (50 g) reageerinud diarröaga, 14 kergemate vaevustega või vaevusteta.

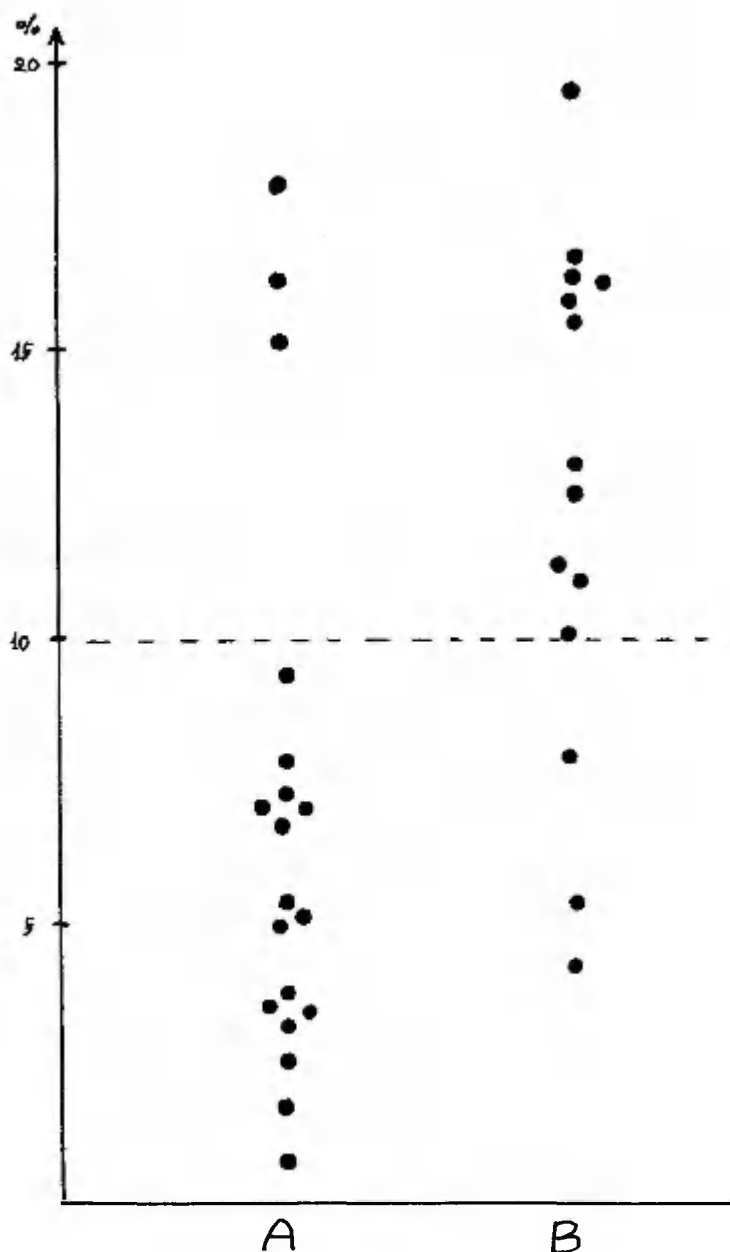
LRH määramine

Lenduvate rasvhapete sisaldus väljaheites määrati gaaskromatograafiliselt /20/ pärast ekstraktsiooni etüüleetriga. Ühe analüüsi aeg oli umbes 1 tund.

Tulemused

A. Stagneeriva peensoolelingu rajamine rottidel põhjustas isovõihappe, isopalderjanhappe ja palderjanhappe kontsentratsiooni olulise tõusu väljaheites ($p < 0.0001$) isohapetel ja $p < 0.02$ palderjanhappel). Metronidasooli manustamine põhjustas nimetatud hapete sisalduse olulise languse ($p < 0.0001$).

B. 1) Rinnapiimal ja kunstlikul toidul olnud laste väljaheite LRH spektrid erinesid oluliselt. Esimesel juhul oli valdavaks happeks äädikhape, moodustades 90 % kogu spektrist, teisel juhul oli see näitaja 60 % ($p < 0.001$) (jn. 1.). Kõrvutades rinnaga toitmise kestust äädikhappe osakaaluga LRH spektris, ilmnes tugev positiivne korrelatsioon (Spermani korrelatsioonikoefitsient 0.52, $p < 0.005$).



Joonis 2. Isohapete (isovõi- + isopalderjanhape) osakaal LRH spektris hüpolaktaasiaga isikuil, kel laktoosi manustamisel tekib (A) diarröa ja (B) ei teki.

2) Laktoosile diarröaga ja diarröata reageerivate hüpolaktaasiaga isikute LRH spektrites ilmnes oluline erinevus isohapete osas. Neil, kel koormustest kõhulahtisust ei põhjusta, oli isovõihappe ja isopalderjanhappe osakaal spektris suurem ($p < 0,001$), 11 juhul 14-st üle 10 %. Diarröaga laktoosile reageerijaist oli see üle 10 % vaid kolmel 19-st (jn. 2).

Arutelu

A. Peensoole düsbioosi diagnostika on siiani üheks vaidlusaluseks probleemiks gastroenteroloogias. Soolesisu stagnatsioon anatoomiliste defektide tõttu (divertiikulid, Billroth II tüüpi reseksioon vms.) on üks peamistest peensoole düsbioosi põhjustest ning stagneeriva soolelingu rajamine katseloomal selle klassikaliseks mudeliks /5/. SMF bakterioloogiline uuring on tehniliselt keerukas ning aeganõudev. Näiteks fekaalse floora täielik kvantitatiivne analüüs võtab aega ligi aasta /16/. Peensoole puhul sõltub tulemus paljus proovi võtmise kohast ning kultuuride reprodutseeritavus on üpris madal /10/. Seetõttu on välja pakutud hulk indirektseid meetodeid /1, 9, 12, 21/. Meil õnnestus eksperimendis leida stagneeriva peensoolelinguga rottidel kolme rasvhappe sisalduse oluline tõus väljaheites, mis kadus pärast ravi anaeroobidevastase ravimi metronidasooliga. Paralleelselt tehtud mikrobioloogiliste uuringutega /21/ leidsime positiivse korrelatsiooni lingus vahavate bakteroidide ja väljaheite isohapete vahel. Kui leitud seos peensoole bakteroidide ja väljaheite isohapete vahel leiab kinnitust ka kliinilistes katsetes, võib LRH määramisest väljaheites saada täiendav meetod peensoole düsbioosi diagnoosimisel. Võrreldes LRH määramisega peensoolesisaldises /6, 9/, on meetodi oluliseks eeliseks mitteinvasiivsus.

B. 1) Väikelapse füsioloogiline toit esimestel elukuudel on rinnapiim. Peale muude eeliste väidetakse rinnapiimal olevat ka oluline toime SMF kujunemisele. Samal aja on rinnapiima ja kunstlikul toidul olevate laste fekaalse floora võrdlemine aga andnud ka vastukäivaid tulemusi /2, 13, 15, 19/. Mitmed uurimused ei ole kinnitanud laialt levinud arvamust bifidofloora valdavusest ning teiste anaeroobide väiksemast osakaalust rinnapiimatoidul olevail lastel /13, 15/. Äädikhappe domineerimine LRH spektris rinnapiimal olevate laste väljaheite

lenduvates rasvhapetes sobib seisukohaga, et rinnapiim soodustab imikuil spetsiifilise SMF kujunemist. *In vitro* katsetest on teada, et erinevalt enamikust teistest anaeroobidest produtseerivad just bifidobakterid vaid äädikhapet /18/. Ülejäänud rasvhapete madal osakaal spektris lubab oletada teiste anaeroobide, nagu bakteroidid, klostriidid ja eubakterid suhteliselt tagasihoidlikumat esinemist rinnapiimaga toidetavate imikute SMFs. Rinnapiimaga toidetavate laste oluliselt madalamat haigestumust esimestel elukuudel /11/ tingivate faktorite seas võib üheks oluliseks olla ka spetsiifiline biokeemiline (LRH) miljöõ seedetraktis SMF mõjul.

2) Primaarne täiskasvanu-hüpolaktaasia on kõige levinum imendumishäire. Samal ajal puudub siiani ühtne arusaam, miks laktaasi madala aktiivsuse puhul peensoolelimaskestas põhjustab piimasuhkru manustamine mitmekesise kliinilise pildi, alates sümptomide täielikust puudumisest kuni väljendunud diarröani. On avaldatud arvamust /7/, et selle taga peituvad erinevused SMFs, selle võimes fermenteerida laktoosi. Kasutades SMF uurimise kaudset teed, LRH määramist, õnnestus meil esmakordselt näidata SMF erinevust hüpolaktaasia erineva kliinilise avaldusvormi puhul. Eksperimendis leitud seos väljaheite isohapete ja peensoolesisaldise bakteroidide vahel lubab arvata, et laktoosi hästi taluvate hüpolaktaatikute peensooles on rohkem bakteroide. Nagu teada, on viimased võimelised fermenteerima laktoosi. Piimasuhkru lõhustamise tagajärjel tekivad lühikese ahelaga rasvhapped, mille hea imenduvus /4/ pehmedab laktoosi põhjustatavat nn. osmootset lööki ning hüpolaktaasiaga isik talub suurt kogust laktoosi kas minimaalsete vaevustega või hoopis ilma.

Kokkuvõtteks võib öelda, et LRH määramine väljaheites on kiire ja mitteinvasiivne meetod SMF kui terviku iseloomustamiseks. Meetod võimaldab avastada anaeroobide (bakteroidid) liigkasvu stagneerivas peensoolelingus. Samuti saab LRH määramise teel kindlaks teha SMF erinevusi tervetel inimestel, mis omakorda aitab mõista SMF vahendusel toimuvaid füsioloogilisi ja patofüsioloogilisi protsesse.

KIRJANDUS

1. Aarbakke J., Schjónsby H. Value of urinary simple phenol and indican determinations in the diagnosis of the stagnant loop syndrome // Scand. J. Gastroent. - 1976. - Vol. 11. - P. 409-414.
2. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants // Microbiol. Immunol. - 1984. - Vol. 28, N 9. - P. 975-986.
3. Bjornekleit A., Fausa O., Midtvedt T. Bacterial overgrowth in jejunal and ileal disease // Scand. J. Gastroent. - 1983. - Vol. 18. - P. 289-298.
4. Bugaut M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in digestive tract of mammals // Comp. Biochem. Physiol. - 1987. - Vol. 86 B, N 3. - P. 439-472.
5. Cameron D. G., Watson G. M. The experimental production of macrocytic anemia by operation on the intestinal tract // Blood. - 1949. - Vol. IV, N 7. - P. 803-815.
6. Chernov A. J. et al. Intrajejunal volatile fatty acids in the stagnant loop syndrome // Gut. - 1972. - Vol. 13. - P. 103-106.
7. Hill M. J. Bacterial adaption to lactase deficiency // Milk intolerance and rejection / Ed. by J. Delmont. - Basel: S. Karger, 1983. - P. 22-26.
8. Hill M. J. The role of bacteria in human carcinogenesis // Anticancer Res. - 1987. - Vol. 7. - P. 1079-1084.
9. Hoverstad T. et al. Short-chain fatty acids in the small-bowel bacterial overgrowth syndrome // Scand. J. Gastroent. - 1985. - Vol. 20. - P. 492-499.
- 10 King C. E., Tosces P. P. The use of breath tests in the study of malabsorption // Clinics Gastroent. - 1983. - Vol. 12. - P. 591-610.

11. LeLeiko N. S. Does human milk intrinsically help protect newborns from infection? // *Advances in human clinical nutrition* / Ed. by J. J. Vitale, S. A. Broitman. - The Hague/Boston/London, 1982. - P. 31-39.
12. Loft D. E., Riley S. A., Marsh M. N. Comparative value of tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Gut*. - 1987. - Vol. 28A. - P. 1351.
13. Lundequist B., Nord C. E., Winberg J. The composition of the faecal microflora in breastfed and bottle fed infants from birth to eight week // *Acta Paediat. Scand.* - 1985. - Vol. 74. - P. 45-51.
14. Midtvedt T. Effects of antimicrobial agents upon the functional part of the intestinal flora // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1986. - Suppl. 49. - P. 85-88.
15. Simhon A., Douglas J. R., Drasar B. S., Soothill J. F. Effect of feeding in infants' faecal flora // *Arch. Dis. Child.* - 1982. - Vol. 57. - P. 54-58.
16. Simon G. L., Gorbach S. L. Intestinal flora in health and disease // *Gastroent.* - 1984. - Vol. 86. - P. 174-193.
17. Tamm A., Siigur U., Mikelsaar M., Vija M. Output of bacterial metabolites as a diagnostic means // *Die Nahrung*. - 1987. - Bd. 31. - S. 485-492.
18. Wadsworth *Anaerobic Bacteriology Manual*. - 3rd ed. / Ed. by V. L. Sutter. - St. Louis-Toronto-London: C. V. Mosby Co, 1980.
19. Yoshioka H., Iseki K., Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants // *Pediat.* - 1983. - Vol. 72. - P. 317-321.
20. Сийгур У.Х., Тамм А.О., Микельсаар М.Э. Лёгучие жирные кислоты фекалий при дисбиозе кишечника // *Хроматография в биологии и медицине: Тезисы докладов*. - М., 1986. - С. 90-91.

21. Тамм А.О., Вия М.П., Микельсаар М.Э., Сийгур У.Х. Метаболиты кишечной микрофлоры в диагностике дисбиоза кишечника // Антибиотики и медицинская биотехнология. - 1987. - № 3. - С. 191-194.
22. Таммур Р.Х., Виллако К.П. Селективная малабсорбция лактозы у эстонцев острова Сааремаа: Клиническое значение. Наследственность // Третий всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Тезисы докладов. - М.-Л., 1984. - Т. 11. - С. 250-251.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ФЕКАЛИЙ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ИЗМЕНЕНИЯ В КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЕ

У. Сийгур, А. Тамм

Р е з ю м е

В трех экспериментальных ситуациях, когда кишечная микрофлора (КМФ) была целенаправленно изменена или предполагалось различие ее внутри исследуемых групп, определяли летучие жирные кислоты фекалий.

1. Стагнирующая петля тощей кишки у крыс. Выявилось, что у крыс со стагнирующей петлей существенно повышалась концентрация изомасляной, изовалериановой ($p < 0,0001$) и валериановой ($p < 0,02$) кислот. Была найдена положительная корреляция между изокислотами фекалий и бактериоидами стагнирующей петли /21/.

2. Грудные дети с разным типом вскармливания. У двухмесячных вскормленных грудью детей уксусная кислота составляла 90 % от общего количества ЛЖК, у искусственно вскормленных - 60 % ($p < 0,001$).

3. Разная клиническая картина гиполактазии. Выяснилось, что спектр ЛЖК лиц, реагирующих на прием лактозы диареей, отличался от спектров тех, у которых лактоза диареей не вызвала. У последних удельный вес изокислот в спектре ЛЖК был существенно выше ($p < 0,001$).

Заключение

Определение ЛЖК фекалий является быстрым и неинвазивным методом характеристики кишечной микрофлоры. Этот подход позволяет обнаружить анаэробный дисбиоз (бактериоиды) в стагнирующей петле тонкой кишки, а также изучить варианты нормальной КМФ и их клиническую значимость.

FAECAL VOLATILE FATTY ACIDS PERMIT DETECTING CHANGES AND DIFFERENCES IN INTESTINAL MICROFLORA

U. Siigur, A. Tamm

S u m m a r y

Faecal volatile fatty acids (VFA) were determined by gas chromatography in 3 experiments where intestinal microflora (IMF) was altered or its differences were expected.

1. Rats with jejunal blind loop. Significant increase in iso-butyric, iso-valeric and valeric acid was found ($p < 0.0001$ for the iso-acids and $p < 0.02$ for valeric). The iso-acids correlated with the counts of Bacteroids in the loop.

2. Breast-fed and bottle-fed infants. At the age of 2 months in breast-fed infants acetic acid constituted on the average 90 % of the whole of the VFA spectrum, in bottle-fed ones 6 % ($p < 0.001$).

3. Persons with lactose malabsorption responding differently to lactose. Malabsorbers, in whom lactose causes diarrhoea, had significantly ($p < 0.001$) fewer iso-acids in their faecal VFA spectra than in those without diarrhoea.

It is concluded that determination of faecal VFAs is a quick and noninvasive method of characterizing the state of intestinal microflora. This makes it possible to (i) detect overgrowth of anaerobic bacteria (Bacteroids) in the case of the jejunal blind loop syndrome and (ii) study individual differences and their clinical significance in healthy persons.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ГИДРОЛАЗЫ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ И НЕПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ

А.М. Уголев, В.В. Егорова,
Н.Н. Иезуитова, А.А. Никитина,
Н.М. Тимофеева, Н.Т. Токгаев

Ленинградский институт физиологии
им. И.П. Павлова АН СССР

На основании сопоставления распределения различных пищеварительных ферментов в пищеварительных органах, например, в желудке или тонкой кишке, а также изменения уровня активности этих ферментов в зависимости от функционального состояния организма были сделаны многие важные заключения (для обзора см. 1, 3).

Однако в последнее время возрастает интерес к пищеварительным функциям и пищеварительным ферментам непищеварительных органов. В частности, было показано, что в мембранах клеток некоторых непищеварительных органов, например, в нефроцитах, присутствуют ферменты (мальтаза, аминопептидазы и некоторые другие), типичные для мембраны щеточной каймы энтероцитов /2/. Вместе с тем, работы по изучению пищеварительных ферментов непищеварительных органов носят отрывочный характер, по крайней мере в том смысле, что остается неизвестным их отношение к адаптационным перестройкам в ответ на изменение пищеварительных функций желудочно-кишечного тракта.

В связи с этим в настоящей работе проведен сравнительный анализ уровней активности одних и тех же ферментов в различных органах, выполняющих разные функции: секреторные – желудок; пищеварительно-транспортные – тонкая кишка; преимущественно резорбтивные или сочетающие симбионтное питание с резорбцией – толстая кишка и слепой мешок; метаболические и барьерные – печень; секреции, реабсорбции и гомеостатирования – почка, в идентичных методических условиях.

Методы исследования

Определялась активность пищеварительных ферментов: карбогидраз (гамма-амилаза, КФ 3.2.1.3.; мальтаза, КФ 3.2.1.20; сахараза, КФ 3.2.1.48), пептидаз (глицил-лей-

Активность пищеварительных гидролаз в пищеварительных и непищеварительных органах однодневных крысят, неполовозрелых (80 г) и взрослых (180 г) крыс

	Возраст	Почка	Печень	Желудок	12-ти перст- ная кишка	Тошая кишка	Подвздошная кишка	Слепой мешок	Толстая кишка
Гамма амилаза	Однодневные крысята	-	-	-	-	-	-	-	-
	Неполовозре- лые крысы	5,66 ± 0,84	11,62 ± 2,35	2,83 ± 0,69	179,8 ± 73,5	42,1 ± 15,9	11,3 ± 4,0	2,0 ± 0,4	11,5 ± 6,82
	Взрослые крысы	9,6 ± 0,6	9,4 ± 1,6	2,8 ± 1,2	208,9 ± 67,2	39,0 ± 3,8	13,7 ± 2,8	2,6 ± 0,8	1,1 ± 0,4
Саха- раза	Однодневные крысята	0,05 -	0,55	0,12	0,12	0,15	0,17	-	0,28
	Неполовозре- лые крысы	0,36 ± 0,10	0,22 ± 0,10	0,14 ± 0,09	4,70 ± 0,5	13,6 ± 2,0	2,00 ± 0,4	0,04 ± 0,04	0,08 ± 0,08
	Взрослые крысы	0,6 ± 0,1	1,6 ± 1,1	0,5 ± 0,05	6,4 ± 1,8	11,2 ± 1,6	1,8 ± 0,5	0,86 ± 0,43	0,40 ± 0,04
Маль- таза	Однодневные крысята	3,25 ± 0,5	0,44 ± 0,1	0,27 ± 0,08	13,23 ± 1,4	11,8 ± 1,5	13,8 ± 1,7	-	2,94 ± 0,5
	Неполовозре- лые крысы	22,34 ± 1,51	1,08 ± 0,39	1,53 ± 0,18	25,90 ± 0,70	54,0 ± 3,8	22,3 ± 3,5	2,51 ± 0,14	1,87 ± 0,08
	Взрослые крысы	26,2 ± 3,0	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,2	18,4 ± 1,4	41,2 ± 3,4	16,7 ± 3,2	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2
Амино- пептидаза	Однодневные крысята	3,1 ± 0,1	1,74 ± 0,08	0,7 ± 0,1	4,52 ± 0,5	6,5 ± 0,3	6,2 ± 0,2	-	1,3 ± 0,1
	Неполовозре- лые крысы	39,7 ± 7,54	3,55 ± 0,55	3,28 ± 0,48	5,10 ± 0,8	12,00 ± 0,20	10,3 ± 1,2	2,64 ± 0,23	2,73 ± 0,37
	Взрослые крысы	42,4 ± 1,8	6,5 ± 0,7	4,1 ± 0,3	5,6 ± 0,4	11,6 ± 0,2	10,1 ± 1,3	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3
Дипепти- даза	Однодневные крысята	267,5 ± 13,5	43,9 ± 3,1	14,3 ± 0,7	75,2 ± 9,8	222,6 ± 35,7	550,6 ± 15,6	-	96,5 ± 12,9
	Неполовозре- лые крысы	851,1 ± 43,9	108,5 ± 3,8	15,2 ± 1,1	78,2 ± 9,3	142,9 ± 28,5	153,0 ± 4,2	34,6 ± 4,2	41,9 ± 5,5
	Взрослые крысы	589,2 ± 56	95,7 ± 8,5	10,4 ± 0,8	65,9 ± 6,5	126,4 ± 5,7	165,9 ± 7,3	38,1 ± 4,0	34,2 ± 5,1
Трипеп- тидаза	Однодневные крысята	7,3 ± 0,6	4,2 ± 0,4	0,8 ± 0,1	4,1 ± 0,7	13,2 ± 1,8	17,8 ± 1,1	-	6,6 ± 0,6
	Неполовозре- лые крысы	36,2 ± 2,2	7,1 ± 0,8	1,28 ± 0,12	3,40 ± 0,6	7,3 ± 0,7	5,40 ± 0,6	2,96 ± 0,14	2,28 ± 0,38
	Взрослые крысы	27,7 ± 2,4	5,1 ± 0,2	1,01 ± 0,1	3,1 ± 0,8	6,7 ± 1,0	5,9 ± 0,6	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,2
Щелочная фосфатаза	Однодневные крысята	1,2 ± 0,5	0,25 ± 0,06	0,15 ± 0,04	14,1 ± 2,2	16,3 ± 2,2	20,2 ± 2,7	-	2,4 ± 0,6
	Неполовозре- лые крысы	3,43 ± 0,38	0,48 ± 0,13	0,74 ± 0,14	27,4 ± 2,1	10,2 ± 1,3	3,9 ± 0,9	0,97 ± 0,20	0,46 ± 0,15
	Взрослые крысы	2,4 ± 0,2	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,1	28,2 ± 1,2	8,9 ± 1,8	3,4 ± 0,8	0,66 ± 0,04	0,5 ± 0,1
Кислая фосфатаза	Однодневные крысята	-	-	-	-	-	-	-	-
	Неполовозре- лые крысы	0,52 ± 0,07	0,56 ± 0,10	0,25 ± 0,02	0,22 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,02
	Взрослые крысы	0,52 ± 0,08	0,56 ± 0,10	0,25 ± 0,001	0,19 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,21 ± 0,02

циндипептидаза, КФ 3.4.13.2; трипептидаза, КФ 3.4.11.4; аминопептидаза, КФ 3.4.11.2), щелочной (КФ 3.1.3.1) и кислой (КФ 3.1.3.2) фосфатаз /3/ - в разных отделах желудочно-кишечного тракта, а также в непищеварительных органах (печени, почках, слепом мешке и толстой кишке) взрослых (масса 180 г) и неполовозрелых (масса 80 г) крыс через 2 месяца после лапаротомии и у однодневных сосущих крысят. Исследовалось также влияние оперативных вмешательств (резекция, шунтирование средней части тонкой кишки) на ферментативную активность этих органов. Животные использовались в опыте через 2 месяца после операции.

Ферментативная активность выражалась в мкмольх продуктов гидролиза в 1 мин в расчете на 1 г ткани. В некоторых случаях активность ферментов в различных органах выражалась в процентах по отношению к активности соответствующих ферментов в желудке, поскольку для большинства ферментов активность именно в этом органе была минимальной и, кроме того, не менялась при различных типах операций.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные по активности различных ферментов в тонкой кишке и непищеварительных органах у взрослых и неполовозрелых крыс через 2 месяца после лапаротомии, а также у сосущих крысят. Как можно видеть, активность одноименных пищеварительных ферментов в различных органах распределена неравномерно. Однако лизосомальная кислая фосфатаза распределена в различных органах относительно равномерно, лишь в печени и почках ее активность в 2 - 3 раза выше.

Активность собственно кишечных пищеварительных карбогидраз (гамма-амилаза и сахараза) максимальна в 12-перстной и в различных отделах тонкой кишки и во много раз превышает уровень активности в других органах. (У сосущих крысят следы активности сахаразы обнаруживаются лишь в печени; в тонкой кишке, как известно, этот фермент появляется только при переходе животных на дефинитивное питание). В отличие от других карбогидраз высокий уровень мальтазной активности отмечается в почке. Обращает на себя внимание, что у сосущих животных мальтазная активность в тощей кишке выше, чем в почке примерно в 4 раза, у неполовозрелых - в 2,5 раза, тогда как у взрослых - лишь в 1,5 раза.

Наиболее высокий уровень активности щелочной фосфатазы у неполовозрелых и взрослых крыс наблюдается в 12-перстной и тощей кишке. В почке — органе с интенсивной транспортной функцией — ее активность у этих животных примерно такая же, как в подвздошной кишке. У сосущих крысят активность этого фермента максимальна в подвздошной кишке, а активность в почке составляет примерно 5 % от этой величины. Следует отметить, что у сосущих крысят значительная активность щелочной фосфатазы обнаруживается и в толстой кишке.

Наибольший интерес представляет тот факт, что в почке наблюдается весьма высокая пептидазная активность. Так, активность аминопептидазы почки неполовозрелых и взрослых крыс превышает активность этого фермента в тонкой кишке примерно в 4 раза, а активность в других органах — примерно в 10 раз. У сосущих крысят активность аминопептидазы в почке ниже, чем у взрослых и составляет около 50 % от активности фермента в тонкой кишке. В отличие от взрослых крыс у них, кроме того, наблюдается более высокая ферментативная активность в печени и толстой кишке. Активность ди- и трипептидаз почки еще выше, чем аминопептидазы. По сравнению с минимальной активностью в желудке активность три- и дипептидазы в почке выше в 30 и 50 раз, а в кишке — лишь в 5 и 10 раз, соответственно. Высокая пептидазная активность обнаруживается также в печени, слепом мешке и толстой кишке. У сосущих крысят, как и в случае аминопептидазы, активность ди- и трипептидаз в почке выше, чем в желудке и в других органах, но ниже, чем в подвздошной кишке.

Ответ различных ферментных систем тонкой кишки на оперативные вмешательства у взрослых и неполовозрелых крыс рассмотрен в предыдущем сообщении /4/. При этом были выявлены две группы ферментов: 1) подвергающиеся субстратному регулированию и участвующие в адаптивных перестройках тонкой кишки (карбогидразы); 2) неподлежащие субстратному регулированию (кислая фосфатаза). Пищеварительные ферменты непищеварительных органов реагируют на различные оперативные вмешательства значительно в меньшей степени, чем одноименные ферменты тонкой кишки, особенно у взрослых крыс.

Таким образом, при сопоставлении активности ферментов почки, печени и тонкой кишки можно предположить, что тонкая кишка и печень в сумме обеспечивают мембранное и внутриклеточное лизосомальное пищеварение. В то же время почка, возможно, реализует оба эти процесса.

При этом мембранные пептидазы выполняют, по-видимому, пищеварительные, а внутриклеточные пептидазы - в основном, барьерные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpers D.H. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins // The physiology of gastrointestinal tract / Ed. by L.R. Johnson. - New York: Raven Press. - 1987. - Vol. 2. - P. 1469 - 1488.
2. Kenny A.J., Maroux S. Topology of microvillar membrane hydrolases of kidney and intestine // Physiol. Rev. - 1982. - Vol. 62. - P. 91 - 128.
3. Мембранный гидролиз и транспорт / Отв. ред. А.М. Уголев. - Л.: Наука, 1986. - 246 с.
4. Токгаев Н.Т., Джагани Н.Н., Егорова В.В. и др. Адаптивно-компенсаторные процессы в тонкой кишке у молодых крыс // Ж. эволюц. биохимии и физиол. - 1987. - Т. 23, № 4. - С. 557 - 558.

DIGESTIVE HYDROLASES IN DIGESTIVE AND NON-DIGESTIVE ORGANS

A. Ugolev, V. Egorova, N. Iezuitova,
A. Nikitina, N. Timofeeva, N. Tokgaev

S u m m a r y

The activity of digestive enzymes (carbohydrases, peptidases, alkaline phosphatase) as well as lysosomal acid phosphatase has been compared in the digestive (stomach, small intestine) and non-digestive (kidney, liver, blind sac and colon) organs in one-day suckling rats, non-mature (80 g) and adult (180 g) rats. The activity of these enzymes has been studied also after the resection and shunt of the midgut. The role of different organs in the realization of membrane and intracellular hydrolysis has been discussed.

SEEDEHÜDROLAASID MITMESUGUSEIS ELUNDEIS

A. Ugolev, V. Jegorova, N. Iezuitova,
A. Nikitina, N. Timofejeva, N. Tokgajev

R e s ü m e e

Autorid on võrrelnud hüdroolüütiliste ensüümide (karbohüdraasid, peptidaasid, leelisene fosfataas) ja lüsoosüümide happelise fosfataasi aktiivsust seedeelundeis (magu, peensool) ning teistes elundeis (neerud, maks, koolon) ühepäevastel imevatel mittesuguküpsetel (80 g) ja täiskasvanud (180 g) rottidel. Nende ensüümide aktiivsust uuriti ka pärast peensoole resektsiooni ning peensoole keskosa fistulit. Leiti, et peptidaasid on neerudes tunduvalt aktiivsemad kui peensooles ning järeldati, et membraanipeptidaaside abil toimub seedimine, rakusiseste peptidaaside abil aga kaitsefunktsioon.

ЦЕЛИАКИЯ-СПРУ ВЗРОСЛЫХ

М. А. Виноградова

Больница IV главного управления Московской обл.

Целиакия-спру, или так называемая идиопатическая стеаторея, или нетропическое спру или глютенная энтеропатия в последнее время у взрослых стала диагностироваться значительно чаще благодаря оригинальным работам не только зарубежных авторов, но и отечественных ученых /2, 3, 4, 5/.

Долгое время существовало мнение, что целиакия-спру у взрослых не встречается в полосе с умеренным климатом и в центральной полосе России в частности /1/. В связи с этим больным целиакией-спру часто ставился ошибочный диагноз хронического энтероколита или энтерита. Это нередко приводило к гибели больного из-за отсутствия целенаправленной патогенетической терапии. В связи с этим нам хотелось поделиться многолетним опытом диагностики и лечения этих больных.

Среди 967 больных с патологией тонкой кишки, прошедших с 1968 г. через кишечное отделение ВНИИГ, ЦНИИГ и больницы № 1, целиакия-спру у взрослых была диагностирована у 31. Среди них 22 женщины и 9 мужчин в возрасте от 15 до 59 лет.

В качестве диагностических критериев помимо общеклинических исследований и энтерографии были использованы: морфологическое, морфометрическое и иммуноморфологическое изучение слизистой оболочки тонкой кишки, проводимое совместно с М.А. Потекаевой, А.В. Новиковой, Л.И. Аруином и Е.В. Модестовой, исследовалась всасывательная способность тонкой кишки с помощью Д-ксилозы и определением потерь жира, белка и железа, химическим и радиоизотопными методами, проводимыми совместно с М.А. Бубновой, Н.Г. Камаевой, А.А. Макеевой и А.А. Петровой. Обмен альбумина в организме изучался с помощью PISA-I-131 внутривенно. Электролитный обмен, центральная гемодинамика, почечный плазмоток, содержание ренина и альдостерона в плазме исследовались совместно с Л.И. Иосавой, В.И. Филатовым. Проводилось исследование кала на дисбактериоз.

В результате комплексного обследования и длитель-

ного динамического наблюдения за больными были выявлены некоторые особенности клиники и течения целиакии-спру и предложены методы патогенетической терапии.

Наблюдаемые нами больные поступали в стационар в крайне тяжелом состоянии с дефицитом веса до 25 кг, с резко выраженной слабостью, с тонкокишечной диареей, с полифекалией до 6 кг в сутки. Обострение болезни у женщин, как правило, возникало после родов и абортот. Объективно отмечалось резкое снижение тургора и эластичности кожи, бледность кожных покровов и слизистых, сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей и выпадение волос. Отмечалась умеренно выраженная гиперпигментация кожи в местах трения одеждой и физиологических складок ладоней, явления гингивита и стоматита. В момент обострения выявлялись гипопропротеинемические отеки и асцит. Периодически из-за выраженных электролитных нарушений возникали болезненные судороги в конечностях, а у двух больных из-за гипокалиемии развилась тетраплегия. Симптом мышечного валика был положителен у всех больных.

Местно определялось резкое вздутие живота, громкое урчание и переливание. При поверхностной пальпации живот был мягким, безболезненным, при глубокой - определялась чувствительность в точке Поргеса. Симптом Образцова-Стражеско-Василенко - "шум плеска" в слепой кишке - являлся резко положительным у всех больных. Тяжелые нарушения кальциевого обмена привели у одной из больных к резко выраженным изменениям в позвоночнике и костях таза по типу "рыбьего скелета" и у нее развилась "утинная походка". В анамнезе у 1/3 больных из-за выраженного остеопороза наблюдались неоднократные переломы костей.

При рентгенологическом исследовании тонкой кишки выявлялись признаки энтерита.

Резко выраженное нарушение всасывания Д-ксилозы (рис. 1), особенно за первые 2 часа, отмечено у всех больных, что свидетельствовало о тяжелом поражении слизистой оболочки тонкой кишки в самых верхних ее отделах.

Высокая стеаторея, определяемая по Ван-де-Камеру в нашей модификации, отмечалась у всех больных и, судя по высокому коэффициенту расщепления жира (40 % - 85 %), была кишечного или смешанного генеза. Кишечный и смешанный тип стеатореи был подтвержден нагрузками I^{131} триолеат-глицерином и олеиновой кислотой. Потери их с калом колебались от 20 до 60 % и от 15 до 50 % соот-

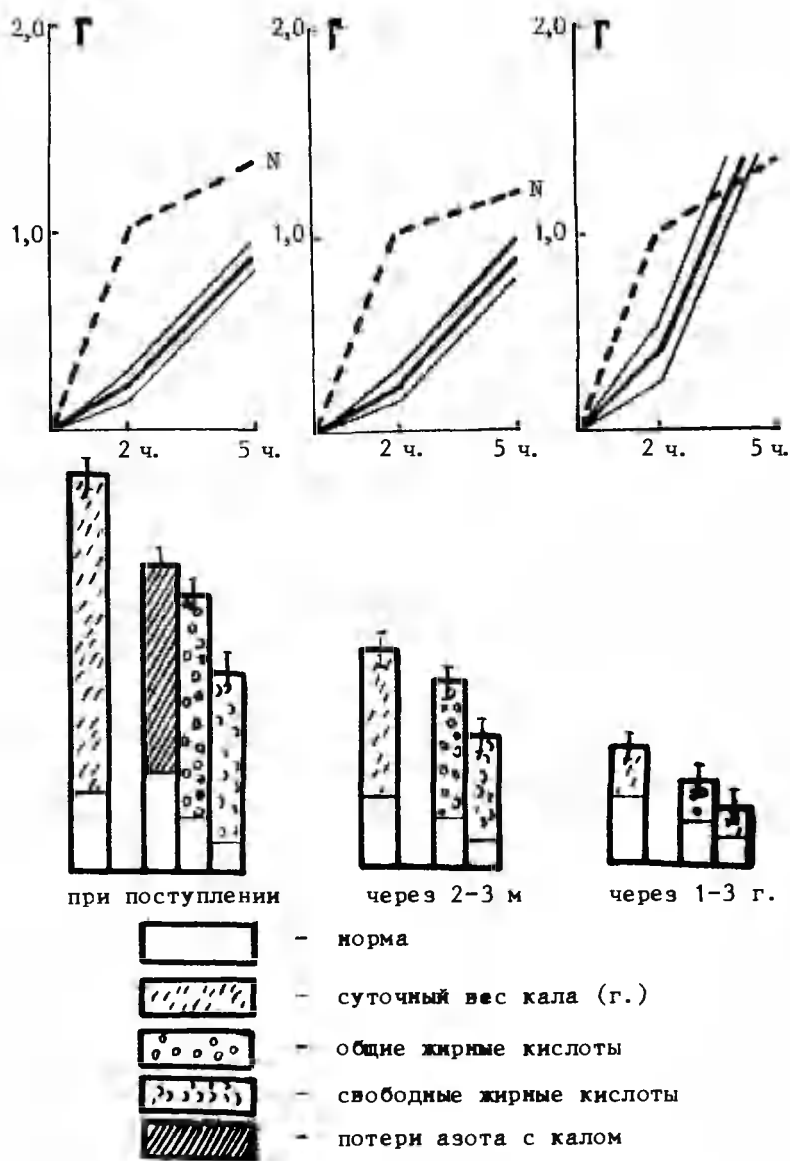


Рис. 1. Динамика восстановления всасывания D-ксилозы и жира под влиянием лечения, у больных целиакией спру.

ветственно. Отмечались высокие потери азота с калом, превышающие норму в 3 - 4 раза. Патогенез гипопроteinемии и гипопроteinемических отеков сложен. Он обусловлен не только высокими потерями неусвоенного белка, но и высокими потерями из кровяного русла в просвет желудочно-кишечного тракта альбумина, синтезированного печенью. В норме потери эндогенного альбумина в просвет кишки не превышают 3 % от внутрисосудистой его активности. У больных целиакией-спру (рис. 2) они превышают норму в 2 или 3 раза. Скорость синтеза, рассчитанная по Маттьюс и Диджибой, была ускоренной, но видимо не достаточной ($K_{01} = 0,23$ вместо $0,13$ в норме) для компенсации высоких потерь внутрисосудистого альбумина с фекалиями, и у больных развивалась стойкая гипоальбуминемия.

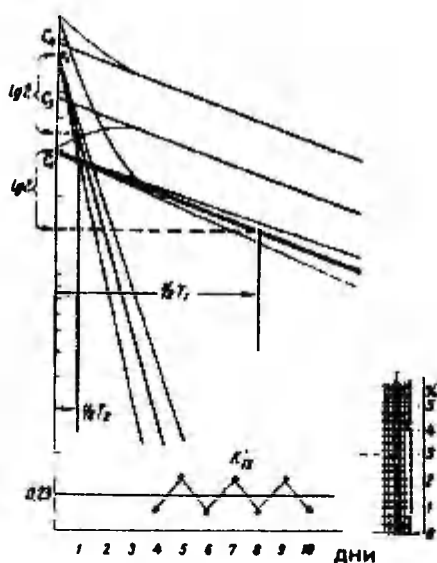


Рис. 2. Обмен альбумина (J^{131} R.J.S.A.) у больных целиакией спру.

Резкое снижение запасов железа в организме (табл. 1) по данным пробы с десфералом отмечено у всех больных. Однако всасывание железа было сниженным или только слегка повышенным, что естественно не могло компенсировать недостаток железа. Процент насыщения трансферина железом был снижен в 2 раза и составлял $14,2 \% \pm 5 \%$ при норме $30,2 \% \pm 8,3 \%$. Все это приводило к развитию гипохромной анемии.

Т а б л и ц а 1

Всасывание и обмен железа у больных целиакией спру

Показатели всасывания и обмена железа	Контрольная группа (n=10)	Больные целиакией спру (n=6)
Потери Fe^{59} цитрат с калом	$75,8 \pm 4,7 \%$	$88,6 \% - 89,6 \%$ /у 4 повышено/
Количество железа, использованное для эритропоэза // - 10 день/	$45,2 \pm 12,7 \%$	
Содержание Fe в сыворотке по Henry	$115,7 \pm 35,3 \text{ мкг } \%$	$52,3 \pm 16,4 \text{ мкг } \%$
Общая железосвязывающая способность сыворотки	$362,7 \pm 84,4 \frac{\text{мкг}}{100\text{мл}}$	
Ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки	$246,7 \pm 70,7 \frac{\text{мкг}}{100\text{мл}}$	$367 \pm 50,1 \frac{\text{мкг}}{100\text{мл}}$
Насыщение трансферина железом	$30,2 \pm 8,3 \%$	$14,2 \pm 5 \%$
Экскреция железа с мочой до и после введения десферала	$0,112 \pm 0,046 \frac{\text{мг}}{\text{сутки}}$ $1,013 \pm 0,201 \frac{\text{мг}}{\text{сутки}}$	$0,45 \pm 0,18 \frac{\text{мг}}{\text{сутки}}$

Расстройство водно-электролитного баланса отмечалось у всех больных. Гипокалиемия (рис. 3) была обусловлена высокими потерями калия с калом. Величина этих потерь (рис. 4) зависела от объема стула. Большие потери электролитов и воды с калом приводили к тяжелым нарушениям (табл. 2) центральной и почечной гемодинамики. Снижение минутного объема, объема циркулирующей крови с увеличением периферического сопротивления и резкое снижение активного почечного кровотока (более чем в 2 раза) были отмечены у всех больных.

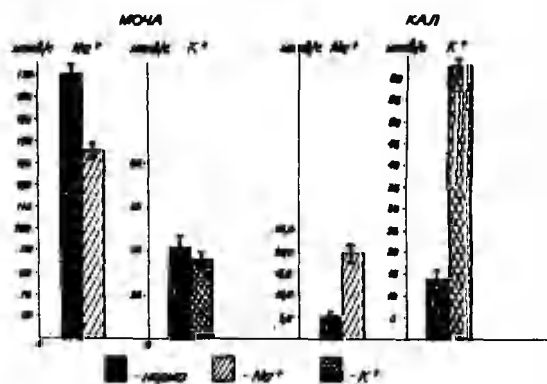


Рис. 3. Потери электролитов с мочой и калом у больных целиакией спру.

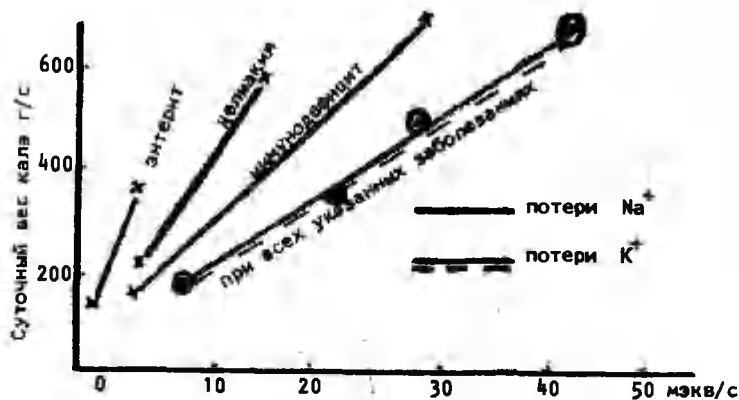


Рис. 4. Потери Na^+ и K^+ и их зависимость от объема стула и характера болезни тонкой кишки.

Т а б л и ц а 2

**Показатели центральной гемодинамики и
функциональное состояние почек при
целиакии спру**

Группа обследо- ванных	Минутный объем /л/	Общее пе- рифери- ческое со- противле- ние дин/с/см	Эффективный почечный	
			плазмоток мл/мин	кровоток мл/мин
Контроль- ная груп- па (п-15)	7,178±0,273	1003,2±40,0	861,4±31,7	1528,5±58,1
Больные целиакией спру	3,921±0,3*	1658,0±169,0*	377,0±40,4*	651,4±77,4*

*
p < 0,001

Т а б л и ц а 3

**Активность ренина и уровень
альдостерона в плазме у больных
целиакией спру**

	Контрольная группа (п-8)	Целиакия спру (п-9)
Активность ренина нг/мл/час	1,58±0,27	5,0±1,69*
Уровень альдосте- рона, пг/мл	66,83±7,46	184,0±22,5**

* p < 0,05 ** p < 0,01

Повышение цифры ренина (табл. 5) и альдостерона отмечалось у всех больных.

Не удалось установить четкой взаимосвязи между содержанием плазменного натрия и уровнем альдостерона плазмы у всех обследованных больных. Это еще раз подтверждает известное предположение, что изменение содержания

натрия в сыворотке влияет на секрецию альдостерона только в меру изменения объема внеклеточной жидкости.

Т а б л и ц а 4

**Морфометрия и процентное содержание
иммунокомпетентных клеток собственной
пластинки слизистой оболочки тонкой кишки
при целиакии спру**

Характеристика собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки	Контрольная группа	Больные целиакией спру
Толщина слизистой оболочки /мкм/	676±20,3	576,4±24,3
Высота ворсинок /мкм/	523,7±10	101,4±20,4*
Глубина крипт /мкм/	153±4,47	475±31,6*
большие лимфоидные клетки	3,58±0,49	11,6±1,04*
	1,75±1,33	10,3±1,18*
Незрелые плазматические клетки	7,33±0,4	22,5±2,44*
	4,83±0,4	10,2±1,78*
Зрелые плазматические клетки	4,91±0,67	22,2±3,25*
	2,58±0,59	8,2±1,75*
Межэпителиальные лимфоциты	14,6±0,56	29±1,3

Первая строка - ворсинка, вторая - межкрипальное пространство.

*
p < 0,01

Результаты исследований показали, что экскреция натрия с мочой в условиях вторичного гиперальдостеронизма не снижалась. Напротив, в группе больных спру-целиакией, у которых выявлено наибольшее повышение уровня альдостерона, выделение натрия с мочой оказалось относительно повышенным. Этот факт, возможно, находит свое объяснение в феномене "ускользания" почки от пролонгированного действия альдостерона или влиянием "третьего фактора" - натриуретического гормона.

При гистологическом исследовании отмечалось уплотнение ворсинок, вплоть до их атрофии, с одновременным резко выраженным углублением крипт. Глубина последних по данным морфометрий (табл. 4) превышала норму в 6-7 раз. Выявлялись выраженные дистрофические изменения

кишечного эпителия с вакуолизацией и инфильтрацией его лимфоцитами. Утолщение и разрыхление базальной мембраны с наличием межэпителиальных лимфоцитов косвенно указывало на иммунный характер возникших изменений. Отмечалась обильная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками собственной пластинки слизистой оболочки.

Т а б л и ц а 5

Аглютеновая диета

ЗАПРЕЩАЕТСЯ:	РАЗРЕШАЕТСЯ:
1. Все виды хлеба и хлебных изделий ПШЕНИЦЫ, РЖИ, ЯЧМЕНЯ И /условно/ ОВСА; каши: манная, перловая; макаронны, вермишель, лапша ...	1. Хлеб и хлебобулочные изделия из КУКУРУЗНОЙ, СОЕВОЙ, РИСОВОЙ, ГРЕЧНЕВОЙ И КАРТОФЕЛЬНОЙ МУКИ. Каша рисовая, гречневая и из кукурузы.
2. Все гастрономические изделия промышленного производства с мучными загустителями: сосиски, колбасы, консервированное мясо, мясные или рыбные пасты ...	2. МЯСО, РЫБА, ПТИЦА без хлебного фарша и запрещенных мучных загустителей.
3. Консервированные супы с лапшой; ячменем ...	3. БУЛЬОНЫ, ОВОЩНЫЕ И МОЛОЧНЫЕ СУПЫ, приправленные рисом, кукурузным крахмалом ...
4. Кулинарные или кондитерские изделия из злаковых.	4. Кулинарные и кондитерские изделия из разрешенной муки, мороженое домашнего приготовления
5. Все сладости промышленного производства с мучными загустителями.	5. САХАР, МЕД, ЖЕЛЕ, МАРМЕЛАД, ЧИСТЫЙ ШОКОЛАД, КУКУРУЗНЫЕ ХЛОПЬЯ ...
6. Приправы промышленного производства: майонез, соусы, горчица, жевательная резинка ...	6. Приправы домашнего производства, чистый майонез, горчица.
	7. МАСЛО ЖИВОТНОЕ И РАСТИТЕЛЬНОЕ, МАРГАРИН, МОЛОКО /условно/.
	8. ВСЕ ВИДЫ СЫРОВ.
	9. ЯЙЦА.
	10. ОВОЩИ.
	11. ЧАЙ, КОФЕ, КАКАО, СОКИ, ФРУКТОВЫЕ НАПИТКИ ...

Поскольку эти клетки относятся к числу иммунокомпетентных, то, естественно, возникает вопрос о состоянии местного иммунного ответа при спру-целиакии. При люминисцентной микроскопии было выявлено, что число клеток, продуцирующих иммуноглобулин класса А, и особенно М заметно возрастает в каждом поле зрения. Это возрастание особенно отчетливо видно при подсчете иммунокомпетентных клеток по Савилате согласно нашим совместным данным с А.В. Новиковой и Е.В. Модестовой.

Можно полагать, что пусковым моментом в патогенезе заболевания является нарушение иммунного ответа на глютен злаковых, в результате чего развивается атрофия ворсинок с признаками синдрома недостаточности всасывания пищевых веществ.

Аглютенная диета (табл. 5) с полным исключением злаковых (любых продуктов из пшеницы, ржи, ячменя и овса) в сочетании с кортикостероидами, симптоматической и заместительной терапией была эффективной у всех, даже у казавшихся на первый взгляд безнадежных больных и служила еще одним доказательством правильности поставленного диагноза.

Динамическое наблюдение за больными не менее 1 раза в 3 месяца с постоянной корригирующей терапией и по необходимости своевременного стационарного лечения позволило не только сохранить жизнь, но и вернуть к труду даже самых тяжелых, на первый взгляд, "бесперспективных" больных.

Восстановление всасывательной функции тонкой кишки под влиянием комплексной терапии происходило медленно. На рис. 1 показано, что через 3 года все еще сохраняется нарушение всасывания Д-ксилозы за первые 2 часа и остается весьма умеренная кишечного типа стеаторея. Морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки восстанавливались еще медленнее в верхних отделах тощей кишки.

Выводы

1. Для целиакии-спру характерно:
 - А. Нарушение всасывания пищевых веществ.
 - Б. Определенные морфологические и иммуноморфологические изменения собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки.
 - В. Хороший терапевтический эффект от аглютенной диеты в сочетании с кортикостероидами и симптоматической терапией.

2. Больные целиакией-спру должны находиться под активным диспансерным наблюдением у гастроэнтеролога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беюл Е.А., Екисенина Н.И. Хронические энтериты и колиты. - М., 1975.
2. Виллако К.П., Маароос Х.-И.Г. Очаговые изменения в слизистой тощей кишки по данным СЮНО биопсии // Тер. арх. - 1971. - № 11. - С. 106 - 109.
3. Виноградова М.А., Аруин Л.И. и др. Особенности клинического течения целиакии взрослых // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. - М., 1976. - № 9, т. 2. - С. 202 - 208.
4. Логинов А.С., Виноградова М.А. и др. Лечение больных с хроническими заболеваниями тонкой кишки // Сов. мед. - 1979. - № 2. - С. 63 - 67.
5. Фролькис А.В., Торанская С.В. Интестинальные энзимопатии. - Кипенев, 1982.

ADULT CELIAC DISEASE

M. Vinogradova

S u m m a r y

31 adult celiac disease patients were examined. The severe form of the disease with weight loss, diarrhea and steatorrhea, swelling hypokalemia, tetania and osteoporosis was assessed. Malabsorption of fat, d-xylose, calcium and protein and small intestinal mucosal subtotal atrophy were found. The clinical symptoms disappear and absorption of d-xylose and fat and other constituents becomes normal with the treatment with a gluten-free diet and glycocorticoids. During a 3-year-follow-up period of a gluten-free diet the patients had no symptoms. Small intestinal mucosal state also becomes much better but not normal.

TSÖLIAAKIA TÄISKASVANUIL

M. Vinogradova

R e s ü m e e

Autor analüüsib 31 haige materjalil tsöliaakia kliinilisi iseärasusi täiskasvanuil. Kõigil haigeil avaldus väljendunud malabsorptsioonisündroom kehakaalu vähenemise, steatorröa, tursete, aneemiaga. Leiti d-ksüloosi, rasva, valgu, mineraalainete imendumise puudulikkus. Gluteenivabal toidul kliinilised nähud kadusid, paranes peensoole imendumisfunktsioon, täielikult ei normaliseerunud aga peensoolelimaskestas morfoloogiline leid: haiguse diagnoosimise alguses esinenud subtotaalne atroofia oli muutunud partsiaalseks atroofiaks. Raskete haigusjuhtude raviks soovitab autor gluteenivabale toidule lisada glükokortikoide, et kindlustada kiiremat paranemist. Pikaajane ravi toimub aga edaspidi vaid gluteenivaba toiduga.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОКАЗАТЕЛЯХ ГОМЕОСТАЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ

Р.О. Лаботкин

Тартуский государственный университет

Изучение метаболических процессов с целью выработки современных методов оценки степени их нарушений и возможностей коррекции последних является основой для дальнейшего улучшения результатов лечения больных с тонкокишечными свищами /12/. Мнение ряда авторов, что печеночная недостаточность развивается уже на 3 - 4 сутки функционирования свища /13/, не согласуется с данными о высокой регенераторно-компенсаторной способности печени /2, 3, 9/.

Для изучения состояния гомеостаза печени в нашей работе были сопоставлены некоторые показатели метаболизма и морфологическая картина печени при различной локализации и времени функционирования тонкокишечных свищей.

Методика исследования

Опыты поставлены на 360 белых беспородных крысах весом 200 - 300 г, которым по описанной нами ранее методике /14/ были сформированы тонкокишечные свищи высокого (ВС), среднего (СС) и низкого (НС) расположения. Животные выводились из эксперимента методом декапитации с недельным интервалом. По общепринятым в клинике методикам определили следующие показатели метаболизма: глюкоза в сыворотке (ГЛ), мочевины (М), аммиак в сыворотке (Ам), общий белок (ОБ), альбумины (А), глобулины (Г), гаптаглобин (ГпГ), церулоплазмин (Цп), холестерин общий (Х), β -липопротеиды (β -ЛП), триглицериды (ТГ) аланинаминотрансфераза - 2.6.1.2 (АЛТ), аспартатаминотрансфераза - 2.6.1.1 (АСТ), лактатдегидрогеназа - 1.1.1.27 (ЛДГ) и щелочная фосфатаза - 3.1.3.1 (ЩФ) с изоферментными спектрами. Биохимические анализы проводились на автоанализаторе "Граинер" ГСА II (Швейцария). Изоферментные спектры ЛДГ и ЩФ исследовались методом электрофореза в агаровом геле с выявлением фракций специфической гистохимической реакцией /15/. Количественная оценка изоферментов проводилась

методом денситометрии. Концентрация аммиака была определена методом одноколоночной ионообменной хроматографии /11/ при помощи аминокислотного анализатора КА-3 В фирмы "Хитачи" (Япония). Полученные данные обрабатывались на ЭВМ АСВТ 40 - 30 по программе ТРАН-4. Для гистологического исследования срезы печени были окрашены гематоксилином и эозином, пикрофукцином по Ван-Гизону. Гликоген изучался с помощью PAS-реакции, РНК определялся по Браше, жир окрашивался суданом III.

Результаты исследования

В результате потерь через свищ наблюдалось резкое истощение животных во всех группах. В группе ВС к концу третьей недели потери массы составили 65 %, а в группе СС - 45 % от изначального веса. На фоне прогрессирующего истощения животные с ВС погибли к концу третьей недели, а крысы со СС - к концу пятой недели эксперимента. В группе НС после потери 30 % веса к третьей неделе вес животных вновь достиг изначального к шестой неделе наблюдения.

Морфологические изменения в группе НС и СС в первые 2 - 3 недели носили дегеративно-дистрофический характер, выражающийся в следующем: отек, разъединяющий тяжи печеночной ткани, расширение пространств Диссэ, полнокровные капилляры с единичными тромбами в последних, прогрессирующая жировая дистрофия с параллельным уменьшением гликогена и РНК. Начиная со второй недели в обеих группах наблюдалась вакуольная дегенерация печеночной паренхимы. Все морфологические изменения были более глубоко выражены в группе СС.

Наряду с прогрессирующей потерей массы тела наблюдалось снижение концентрации ОБ, как за счет А, так и Г. В группах НС и СС содержание ОБ и А было снижено соответственно на 20 - 25 % и 20 - 36 %, в то время как относительное содержание А не отличалось от нормы и составляло в среднем 48 - 50 % от ОБ. Наиболее выраженные изменения в группах НС и СС при резком снижении веса наблюдались на 3-й неделе эксперимента: уменьшение уровня ГпГ и Цп, 2 - 5-кратное увеличение ТГ, В-ЛП, М, активности АЛТ, АСТ и ЛДГ. Однако, если в группе СС после кратковременного снижения в первые две недели активность АЛТ в дальнейшем повышалась, то при НС она не отличалась от нормы. Концентрация ЛДГ₁ и ЛДГ₄ при СС в третью неделю эксперимента превышала такой же пока-

затель в группе НС в 3 раза. Причиной 1,5 - 2-кратного повышения активности ЩФ при НС являлось увеличение печеночной и кишечной фракций ЩФ.

Начиная с четвертой недели в группе НС отмечалась высокая регенераторная активность печеночной ткани. В ее паренхиме появилось большое количество т.н. "темных" и двухъядерных клеток с интенсивной окраской на РНК, а также высокая концентрация глыбок гликогена. К концу шестой недели дистрофические изменения в печеночной ткани полностью исчезли. В группе СС после кратковременной активации регенераторных процессов наблюдалось резкое ухудшение состояния паренхимы печени. С третьей недели нарастали отек и дискомплексация печеночной ткани, пространство между истонченными печеночными балками наполнялось отечной жидкостью. В гепатоцитах нарастала вакуольная, жировая дистрофия и единичные некрозы.

Несмотря на абсолютное повышение ОБ и его фракции к концу наблюдения в обеих группах данные показатели оставались несколько ниже нормы. В конце эксперимента как при НС, так и СС, при нормальной концентрации Ам в сыворотке М превышала норму в два раза. На фоне высокой концентрации β -ЛП при НС концентрация ТГ уменьшалась и приближалась к норме, в то время как при СС концентрация ТГ возрастала. К концу эксперимента отмечалось 5 - 8-кратное повышение АСТ и АЛТ при СС, а при НС эти показатели не отличались от исходных. Уровень ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₄ в этот период при СС превышал таковой при НС в 2 - 5 раз, ЩФ при СС была повышена как за счет печеночного, так и кишечного изоферментов, в группе НС - только за счет печеночного. Уровень глюкозы в сыворотке колебался в пределах нормы.

В группе ВС интенсивность изменений печеночной ткани уже в первую неделю наблюдения достигала такого уровня, как в группе СС на 4 - 5 неделю. Биохимические изменения в первую неделю функционирования ВС соответствовали таковым при СС в эти сроки, но были более выражены. При снижении ОБ на 40 - 42 % от исходного процентное содержание статистически достоверно повышалось (56,1 % от ОБ). Трехкратное повышение Ам в этот период сопровождалось повышением М в 16 раз. В отличие от предыдущих групп уровень АЛТ с первой недели эксперимента и до конца наблюдения был в 2 - 3 раза ниже нормы, а концентрация АСТ превышала норму в 2 раза. Со второй недели и до конца наблюдения в ткани печени имели место прогрессирующие некробиотические изменения.

Очаги некроза к третьей неделе наблюдения охватывали около 60 - 70 % печеночной ткани. РНК и гликоген полностью исчезали на фоне тотальной мелко- и крупнопельной жировой дистрофии. Одновременно можно было наблюдать и явления регенерации: в толще паренхимы обнаруживались двухъядерные и темные клетки.

Последняя неделя эксперимента сопровождалась глубокими изменениями в изоферментном спектре и составе метаболитов сыворотки крови. При уменьшении концентрации ОБ на 51 % от изначального уровня, отношение А к ОБ не изменялось. Концентрация М, хотя и имела тенденцию к снижению, оставалась в 2 - 3 раза выше нормы, в то время как концентрация Ам превышала норму в 4 раза. Если содержание Х и ГпГ было увеличено в 2 раза, то уровень Цп снижен в 5 - 6 раз. Отмечено двухкратное повышение активности ЛДГ за счет ЛДГ₃₋₅. Активность ЩФ повышалась в 4 раза за счет печеночного и кишечного изоферментов. На высоте биохимических и морфологических изменений на третьей неделе эксперимента отмечалось глубокое снижение уровня глюкозы в сыворотке ($2,6 \pm 0,1$ ммоль/л).

Обсуждение

В ходе функционирования тонкокишечных свищей разной локализации наблюдались существенные изменения, отражающие метаболические сдвиги, которые происходили одновременно с дистрофическими, дегенеративными и некробиотическими процессами в печени. Срок наступления и глубина данных изменений полностью зависели от локализации и длительности функционирования свища. Известно, что при голодании, возникшем как следствие потерь тонкокишечного содержимого, пусковым механизмом развития перечисленных выше биохимических изменений является изменение уровня глюкозы - единственного субстрата, обеспечивающего энергией центральную нервную систему /5, 6/. Однако, как было показано в нашей работе, после полного использования энергетического резерва - гликогена печени - уровень глюкозы в сыворотке не изменялся, что является показателем эффективности механизмов неогликогенеза. Субстратом для неогликогенеза и кетогенеза являются глюкопластические аминокислоты и свободные жирные кислоты, освобождающиеся при голодании организма в процессе протеолиза и липолиза /4/. Мы наблюдали снижение абсолютного содержания ОБ и А на 40 % при ВС и СС, однако процентное соотношение между А и ОБ не

уменьшалось, а в отдельных случаях было даже повышенным. Учитывая, что для обеспечения процесса неоглюкогенеза глюкопластическими аминокислотами в первую очередь расщепляются альбумины, низкомолекулярные фракции глобулинов, а также ферменты, свободно циркулирующие в крови, полученные нами данные можно расценивать как свидетельство активного протеолиза при сохранении синтетических способностей печени. Мы не можем согласиться с авторами, считающими, что снижение абсолютного количества альбумина и повышение грубодисперсных глобулинов уже в ранние сроки функционирования тонкокишечных свищей является показателем недостаточности синтеза белка в печени /8, 13/. Повышенная концентрация М в начальный период функционирования свищей — следствие и показатель интенсивности протеолиза и способности печени выводить из организма освободившийся при этом аммиак. Повышение массы тела, ОБ и его фракции при умеренном повышении содержания М и нормальной концентрации Ам к концу наблюдения в группах НС свидетельствует о доминировании положительного азотистого баланса над продолжающимся протеолизом. Значительное увеличение концентрации триглицеридов сыворотки в ранние сроки функционирования свищей с одновременно возникшей жировой дистрофией печени на фоне опустошения жировых депо является результатом липолиза — механизма, поддерживающего энергетический гомеостаз через кетогенез и предохраняющего белки от дальнейшего расщепления /1/. Наблюдавшееся в дальнейшем уменьшение жировых инфильтратов в печени при НС, сочетающееся с высоким уровнем липопротеидов сыворотки, можно расценивать как состоятельность компенсаторных реакций, в то время как при СС и ВС нарастала жировая дистрофия. На основании сказанного трудно согласиться с мнением, что жировая дистрофия в ранние сроки существования тонкокишечных свищей — показатель печеночной недостаточности вследствие общей интоксикации /7, 10/. Нормальная активность АЛТ сыворотки крови в первые недели при НС и СС свидетельствует об отсутствии или незначительном цитолизе гепатоцитов и подтверждает наше суждение о сохранности функций печени в этот период. На первый взгляд, парадоксальное уменьшение т.н. индикаторных ферментов АЛТ, ЛДГ₄₋₅ и печеночной фракции ЩФ при некрозе 60 — 70 % массы паренхимы печени, вероятно, можно объяснить утилизацией белков-ферментов. Резкое снижение уровня глюкозы в сыворотке, которое имело место при ВС, характеризует недостаточность механизма неоглюкогенеза вследствие недостатка субстрата синтеза.

Выводы

1. Потери тонкокишечного содержимого через свищ приводят к глубоким биохимическим сдвигам, отражающимся и на морфологической картине печени.

2. Первая фаза изменений - компенсаторно-приспособительная - характеризует перестройку метаболических путей для преодоления гиперкатаболического состояния, являющегося ответом на обильные потери тонкокишечного содержимого через свищ. Мы наблюдали данную фазу в течение всех сроков функционирования НС, в первые три недели при СС и в первую неделю при ВС. Вторая фаза этих изменений характерна для печеночной недостаточности и обусловлена продолжительной "работой" печени на пределе компенсаторных возможностей в среде, насыщенной токсическими продуктами метаболизма. Печеночная недостаточность при СС развивается на четвертой, а при ВС - на второй неделе функционирования свища.

3. Даже в стадии глубокой печеночной недостаточности часть функций печени, в частности белково-синтетическая, не выходит за рамки компенсаторно-приспособительной фазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson L., Dibble V.V., Turkki P.R. et al. Nutrient utilization: Digestion, absorption and metabolism // Nutrition in health and disease. - Philadelphia-Toronto: I.B. Lippincott Company, 1983. - P. 205 - 221.
2. Aoki H., Wang T., Matsumura H. et al. Partial liver transplantation with revascularization in dog // Keio J. Med. - 1967. - Vol. 3. - P. 190 - 195.
3. Marks C., Markey C., Dyer R. et al. An electron microscopic study of the effect of portocaval shunt on the ultrastructure of the rat liver after partial hepatectomy // Amer. J. Surg. - 1975. - Vol. 129. - P. 156 - 162.
4. McGarry J.D., Foster D.W. Regulation of ketogenesis and clinical aspect of the ketotic state // Metabolism. - 1972. - Vol. 21. - P. 421 - 427.

5. Owen O.E., Morgan A.P., Remp H.G. et al. Brain metabolism during fasting // J. Clin. Invest. - 1967. - Vol. 46. - P. 10 - 14.
6. Sacks W. Glucose oxydation of human brain: Studies with glucose-C¹⁴ // J. Appl. Physiol. - 1975. - Vol. 40. - P. 37 - 46.
7. Баженова А.П. Кишечные свищи огнестрельного происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1945. - 18 с.
8. Вицын Б.А., Блажитко Е.М. Сформированные и несформированные кишечные свищи. - Новосибирск: Наука, Сибирское отд., 1983. - С. 142.
9. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. - М.: Медицина, 1978. - С. 108 - 127.
10. Колесников С.А. Кишечные свищи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.-Л., 1940. - 18 с.
11. Кушелев А.Р. Свободные аминокислоты при некоторых патологических состояниях в эксперименте и клинике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1982. - 18 с.
12. Проект резолюции по проблеме "Наружные свищи органов брюшной полости" // Материалы к VI Всероссийскому съезду хирургов. - Воронеж, 1983.
13. Чухриенко Д.П., Белый И.С. Наружные кишечные свищи. - Киев: Здоров'я, 1975. - С. 192.
14. Юхтин В.И., Лаботкин Р.О., Пашинцева Л.П. Функциональное состояние печени при тонкокишечных свищах: (Экспериментальное исследование) // Хирургия. - 1985. - № 12. - С. 151 - 152.
15. Яровая Г.А., Бассалык Л.С., Пашинцева Л.П., Любимова Н.В. Исследование ферментов и изоферментов в кардиологии и онкологии. - М., 1985. - С. 36.

CHANCES IN HEPATIC HOMEOSTASIS DUE TO SMALL INTESTINE FISTULAS

R. Labotkin

S u m m a r y

Experiments on 360 mongrel rats with small intestinal fistulas of high, medium and low location were carried out for the examination of hepatic homeostasis.

On the grounds of 23 biochemical and 5 morphological parameters which threw light on protein, glucose and lipid metabolism two-step changes in the liver due to the losses of small intestine content were revealed. A remarkable increase in the glucolysis was reflected in other metabolic chains and was responded by liver morphology.

It was concluded that only in animals with intestinal fistulas of high and medium location the stage of compensatory changes may transform into liver insufficiency. It was noted that even in the state of deep liver insufficiency some functions of the organ continued normally.

MUUTUSED MAKSA HOMÖOSTAASIS PEENSOOLEFISTULI PUHUL

R. Labotkin

R e s ü m e e

Oluliseimaks faktoriks peensoolefistuliga haige efektiivses ravis on organismi ainevahetusprotsessides toimuvate muutuste avastamine, nende iseloomu ning sügavuse täpne hinnang ja õigeaegne ravi.

Tänu enamiku metaboolsete ahelate integreeritusele maksas on seda organit võimalik kasutada organismi ainevahetuse üldise seisundi hindamisel.

Eksperimentis uuriti 360-l peensoole huulfistuliga segaverelisel rotil maksa funktsionaalsed ja morfoloogilist seisundit. Glükoosi-, valgu- ja rasvaainevahetuse uurimiseks kasutatud 23 biokeemilise ja 5 morfoloogilise parameetri alusel leiti, et maksa homöostaasis toimuvad kahefaasilised muutused. Leitud muutu-

si kutsub esile peensoolesisaldise püsiva kao järel tekkinud organismi nälgu ning sellele järgnev neoglükogeneesi- ja glükolüüsimehhanismide tasakaalu häirimine nii substraadi kui regulatsioonimehhanismide tasandil.

Maksa homöostaasi muutuste esimest faasi iseloomustasid kompensatoorsed reaktsioonid ületamiseks ainevahetusprotsessides valitsevat hüperkataboolset seisundit. Ajaliselt kestsid need protsessid järgnevalt: kogu eksperimendi kestel madalate, kolme nädala vältel keskmiste ja esimese nädala jooksul kõrgete fistulite puhul. Jätkuv peensoolesisaldise kadu kõrgete ja keskmiste fistulitega katseloomadel viis maksapuudulikkuse tekkele vastavalt teisel ja neljandal nädalal katse algusest.

Huvitav on märkida, et vaatamata raskele maksapuudulikkusele püsis osa maksafunktsioone normi piires.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Л.К. Соколов, Н.К. Бивол, Ю.П. Деева,
Ю.А. Кандинов

Больница IV главного управления г. Москвы

Проведен анализ отдаленных результатов эндоскопического удаления полипов толстой кишки, подтвержденных гистологически, у 121 больного, которым была выполнена полипэктомия за период с 1975 по 1981 гг. После выполнения первичной полипэктомии эти больные находились под диспансерным эндоскопическим наблюдением от 1 года до 12 лет.

В исследуемой группе больных мужчин было 87, женщин - 34. Возраст больных на момент выполнения первичной полипэктомии колебался от 33 до 77 лет, причем больные старше 60 лет составили 52 %, и большинство из них имело серьезные сопутствующие заболевания.

Всего у данной группы больных (121 человек) было удалено 395 полипов, из них 316 (80 %) имели морфологическое строение железистых полипов, 15 (3,8 %) - железисто-ворсинчатых, 49 (12,4 %) - ворсинчатых и 11 (2,8 %) полипов были малигнизированными. Было удалено 302 полипа размером до 10 мм, 72 полипа размером от 11 до 20 мм, 13 полипов от 21 до 30 мм и 8 полипов свыше 30 мм, два из которых достигали 50 мм (данные приведены в табл. 1).

У 68 больных полипы определялись как множественные, у 53 они были одиночными. Клинические проявления в виде патологических выделений из прямой кишки отмечены в 26,4 % случаев. У этой группы больных полипы располагались в прямой кишке или в дистальной части сигмовидной кишки и имели размеры свыше 20 мм. Морфологическое исследование полипов у этих больных в большинстве случаев выявило их ворсинчатый характер или различную степень малигнизации. У остальных больных полипы были бессимптомными, либо проявлялись симптомом-комплексом, наблюдаемым при других гастроэнтерологических заболеваниях. Следует отметить, что у 42 больных (34,7 %) при колоноскопии был выявлен дивертикулез ободочной кишки, что также определяло характер клинических проявлений.

Т а б л и ц а 1

**Размеры и данные гистологического
исследования полипов**

Размер поли- пов (мм)	Кол-во удален- ных по- липов	Гистологический тип полипов			
		желе- зистый	желез.- ворс.	ворсин- чатый	малигниз.
до 10	302	277 (91,7%)	8 (2,6%)	15 (5%)	2 (0,7%)
11-20	72	39 (54,2%)	5 (7%)	22 (30,5%)	6 (8,3%)
21-30	13	4 (30,8%)	1 (7,7%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)
>30	8	0 (0%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)
Всего	395	316 (80%)	15 (3,8%)	49 (12,4%)	11 (2,8%)

Большинству больных выполнено от трех до пяти контрольных колоноскопий, 15 больным - шесть и более эндоскопических исследований толстой кишки в различные сроки после полипэктомии.

Проведенный анализ отдаленных результатов показал, что рецидив заболевания расценен в 19 % случаев, т.е. у 23 больных из 121. Рецидив у больных с одиночными полипами отмечен в 11,3 %, т.е. у 6 из 53 человек, с множественными - в 25 % (у 17 из 68 больных) случаев. Рецидив на месте удаленных железистых полипов выявлен у 19 (16,4 %), железисто-ворсинчатых - у 2 (13,3 %), ворсинчатых - у 5 (10,2 %), малигнизированных - у 2 (18,2%). У 6 (26 %) из 23 больных с рецидивами отмечен рецидив двух и более полипов, у 17 (74 %) - рецидив одного полипа. В 59,5 % при динамическом эндоскопическом обследовании выявлен рост новых полипов.

У одного больного на месте удаленного ворсинчатого полипа прямой кишки через 1 год выявлен рецидив образования, морфологическое исследование которого показало наличие рака. Этому больному была выполнена передняя резекция прямой кишки и при дальнейшем динамическом наблюдении в течение 6 лет рецидива опухоли или роста новых полипов не наблюдалось.

Двое больных были оперированы по поводу развития рака на месте удаленных пролиферирующих железистых полипов через 2 года после полипэктомии, причем в одном случае не производилось морфологическое исследование всего полипа, а заключение о его железистой структуре

было дано на основании биопсии.

В одном случае при контрольной колоноскопии через 5 лет после полипэктомии выявлено развитие раковой опухоли вдали от места ранее удаленного полипа. Необходимо отметить, что в этом наблюдении контрольное исследование толстой кишки выполнялось через три года после полипэктомии при помощи ирригоскопии, не выявившей органических изменений в толстой кишке.

Еще в двух случаях на месте удаленных малигнизированных полипов сигмовидной кишки отмечен рост новых полипов через 1 и 2 года после полипэктомии; в одном случае морфологическое исследование выявило ворсинчатую аденому, в другом — железистый полип. Рецидивные полипы также подверглись эндоскопической электроэксцизии с прослеженными благоприятными отдаленными результатами в течение пяти лет.

Наиболее упорное рецидивирование отмечено после удаления ворсинчатых полипов на широком основании в правых отделах ободочной кишки. В наших наблюдениях в одном случае отмечен рецидив ворсинчатого полипа восходящей кишки на протяжении трех лет. В другом случае рецидив ворсинчатой опухоли купола слепой кишки выявлялся на протяжении 6 лет после первичной полипэктомии, что, на наш взгляд, обусловлено характером эндоскопического типа новообразования, его морфологической структурой и техническими трудностями выполнения полипэктомии в этих отделах толстой кишки. В обоих случаях при дальнейшем эндоскопическом наблюдении отмечен благоприятный исход.

Анализ полученных данных показал, что большая часть рецидивов выявлена в течение от 1 до 2 лет при выполнении первой контрольной колоноскопии. В случаях увеличения временного интервала от выполнения первичной полипэктомии до первой контрольной колоноскопии от 3 до 7 лет рецидив наблюдался в 12,5 % случаев. При выполнении первой контрольной колоноскопии 6 больным в период от 7 до 10 лет рецидива полипов не было выявлено. У этих больных ранее были удалены одиночные железистые полипы размерами до 10 мм, имеющие ножку.

Таким образом, анализ отдаленных результатов эндоскопического удаления полипов толстой кишки показал, что после иссечения аденом выздоровление отмечено у 81 % больных. У 59,5 % при динамическом эндоскопическом наблюдении выявлен рост новых полипов, которые также подверглись эндоскопическому иссечению с прослеженными благоприятными отдаленными результатами. В

2,5 % случаев отмечено развитие рака на месте удаленных доброкачественных аденом, что потребовало выполнения полостной операции у этих больных. Развитие рака вдали от места ранее удаленного полипа, в сроки до 5 лет, отмечено в одном случае, что составило 0,8 %.

Прослеживается связь отдаленных результатов с особенностями морфологического строения: с усложнением гистологической структуры полипов увеличивается риск развития рецидива.

Основываясь на полученных данных, мы считаем целесообразным выполнение контрольных колоноскопий в сроки от 1 до 2 лет всем больным после эндоскопической полипэктомии и установление эндоскопического динамического наблюдения за больными с высоким риском развития рецидива заболевания.

FOLLOW UP RESULTS OF THE ENDOSCOPIC REMOVAL OF LARGE BOWEL POLYPS.

L. Sokolov, N. Bivol, J. Dejeva, J. Kardinov

S u m m a r y

The follow-up results of 121 patients who had undergone initial colonoscopic polypectomy were analysed. The follow-up ranged from 1 to 12 years with an overall polyp recurrence rate of 19 %. Our data indicate that these recurrences usually occur from 1 to 2 years after polypectomy. During the follow-up in the course of which endoscopy was applied 59,5 % had new polyps, which were removed with favourable results. In 2,5 % of cases formation of carcinoma was noted at the place of the removed adenomatous polyps. The formation of a malignant tumor distinct from the removed polyps was noted in one case 5 years after polypectomy. Colonoscopies would appear to be a reasonable procedure 1 to 2 years after polypectomy and should be continued even later if there is any risk of further recurrences.

ENDOSKOOPILISE POLÜPEKTOOMIA KAUGTULEMUSTEST

L. Sokolov, N. Bivol, J. Dejeva, J. Kandinov

R e s ü m e e

121 haiget jälgiti pärast jämesoolepolüüpide endoskoopilist polüpektoomiat 1 - 12 aastat. Selle aja jooksul tekkisid polüübid uuesti 19 %-l haigetest, enamasti 1. - 2. aastal pärast polüüpide eemaldamist. Kartsinoomi teket eemaldatud adenoomi kohal täheldati 2,5 %-l juhtudest, väljaspool polüüpi vaid ühel haigel. Järelikult on pärast polüpektoomiat otstarbekas teha 1 - 2 aasta jooksul kontrolluuring ning edaspidi jälgida veel neid haigeid, kellel on suurem risk polüüpide kordumiseks.

MAORESEKTSIOONIST

A. Haavel, H. Haavel

Kingissepa Rajooni Keskhaigla

Üle saja aasta on kasutatud maoreseksiooni haavandtõve kirurgilises ravis. Välja töötatud on terve rida maoreseksiooni meetodeid ja nende modifikatsioone. Meetodite rohkus aga kinnitab omalt poolt seda, et kirurgid ei ole rahul operatsioonijärgsete tulemustega. Põhilisteks operatsioonijärgseteks tüsistusteks on retsidiivhaavand, damping-sündroom, sapirefluks, kõndikartsinoom. Vaatamata paljudele uuringutele, kirurgide praktilistele kogemustele on paljud probleemid lõplikult lahendamata.

Metoodika ja materjal

Alates 1981. a. võtsime Kuressaares, Kingissepa Rajooni Keskhaiglas tüsistunud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite kirurgilises ravis kasutusele meie poolt modifitseeritud maoreseksiooni meetodi. Peale mao immobiliseerimist, antrumi täielikuks eemaldamiseks resetseerime mao mööda vertikaaljoont. Sellega eemaldame ligi 80 % mao väikesest kõverikust ja 50 - 55 % kogu maost. Anastomoosi maokõndi ja peensoole vahel teeme J. Vitebski /2/ järele, mis seisneb selles, et võtame peensoole lig. Treitzi'st ca 30 - 35 cm, viime läbi mesocolon'i. Anastomoosi teeme maokõndi ja peensoole vahel nii, et anastomoosi peensooleava on peensoole eesseinas risti peensoole pikiteljega. Anastomoosiava laiuseks jätame ca 3 cm. Edasi teeme juurdetoova ja äraviiva peensoole vahel 6 - 7 cm lig. Treitzi'st kõrgemale enteroenteroanastomoosi Brauni järgi.

Sel meetodil oleme opereerinud 63 haiget, naisi 11, mehi 52. Haigete keskmine vanus oli 50,8 aastat. Plaanilises korras opereeriti 35, erakorraliselt 28 haiget.

Opereeritud haiged

Diagnoos	Haigete arv	Opereeritud			
		Plaaniliselt		Erakorraliselt	
		Ope-ree-ritud	Surnud	Ope-ree-ritud	Surnud
Maohaavand	30	30			
Kaksteistsõrmikuhaavand	4	4			
Maohaavandist verejooks	5	1		4	
Kaksteistsõrmikuhaavandist verejooks	3			3	
Maohaavandi mulgustus	10			10	
Kaksteistsõrmikuhaavandi mulgustus	11			11	2
K o k k u	63	35		28	2

Relaparotoomia on tehtud kahel haigel. Ühel oli kaksteistsõrmikukõndi leke, teisel äraviiva soolelingu niverdus ja sellest iileus. Erakorraliselt opereerituteist suri 2 haiget. Ühel haigel oli surma põhjuseks kopsuarteri trombemboolia, teisel abtsedeeruv kopsupõletik. Peale haiglast lahkumist kõik haiged dispanseeriti. Neid on korduvalt läbi vaadatud röntgenis ja gastroskopeeritud. Röntgenuuringutel selgus, et kontrastaine püsib maokõndis 1,5 - 3,5 tundi ja läheb peensoolde läbi anastomoosi portsjonite kaupa. Gastroskoopial meenutab anastomoos *pylorus*'t nii vormilt kui funktsioonilt. Sapiirefluksi nähti 26 opereeritud haigel, kuid tunduvalt väiksema intensiivsusega, kui meie opereeritud haigetel Billroth II meetodil. Damping-sündroomi meie opereeritud haigetel ei kohanud. Samuti ei ole meil esinenud retsidiivhaavandit ega maokõndivähki.

Arutelu

Tänapäeva maokirurgias on järgmised põhimõtted:

1. Säilitada võimaluse piires normaalne evakuomotoorne funktsioon.
2. Tagada anastomoosi maksimaalne verevarustus.
3. Vältida sapirefluks.
4. Haige rehabilitatsioon.

Meie opereeritud haigete põhjal saadud kogemustest võime teha järgmised järeldused.

1. Anastomoosiava tegemine peensoolde risti peensoolega tagab anastomoosi parema verevarustuse. Pikisuunalise anastomoosilõike tegemisel lõikame läbi veresooned (Billroth II meetodil).

2. Anastomoosi rajamisel mao ja peensoole vahele peensoolepoolse anastomoosiava tegemisel risti peensoole pikisuunaga anname rajatud anastomoosile *pylorus'*e ülesande. Toit läheb maoköndist peensoolde portsjonite kaupa. Billroth II meetodil anastomoosi tegemisel lõikame läbi peensoole ringlihased ja seetõttu jääb maoköndiga anastomooseeruv peensooleosa "surnud alaks", mis ei võta osa soole peristaltikast. Sellest ka toidu kohene voolamine läbi anastomoosi peensoolde, mida peetakse üheks damping-sündroomi põhjuseks /1/.

3. Enteroenteroanastomoosi Brauni järgi teeme, et vähendada sapirefluksi ja alandada rõhku kaksteistsõrmikus.

4. Oleme taganud kõigi opereeritud haigete töövõime.

5. Meetodi puuduseks on see, et anastomoosi tegemine nõuab kirurgilt head operatsioonitehnika valdamist. Operatsioon on ajaliselt pikem kui Billroth II meetodil läbiviidud operatsioon.

KIRJANDUS

1. Havia T. Ulkustaudin nykyhoito. - Vammala, 1987. - S. 64-69.
2. Витебский Я.Д. Клапанные анастомозы в хирургии пищеварительного тракта. - М., 1988.

О РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

А.А. Хаавель, Х.А. Хаавель

Р е з ю м е

63 больных были оперированы по новой модифицированной методике резекции желудка с анастомозом по Витебскому в центральной больнице острова Сааремаа. Из них 30 больных - с язвами тела и антрума желудка, 4 - с язвами двенадцатиперстной кишки, 5 - с язвенными кровотечениями, 11 - с перфорацией язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Все оперированные больные после операции были диспансеризированы. Послеоперационных осложнений, таких как демпинг-синдром, не наблюдалось, все больные являлись работоспособными. Новый метод операции более сложный, но гарантирует нормальную функцию анастомоза и предупреждает возникновение демпинг-синдрома.

RESULTS OF STOMACH RESECTION

A. Haavel, H. Haavel

S u m m a r y

63 patients with gastric and duodenal ulcers were operated on applying the Vitebski new modification of gastric resection with anastomosis. Postoperative follow-up did not reveal any complications resembling the dumping syndrome. The authors conclude that the Vitebski modification of stomach resection, although technically complicated, gives better long-term results than Billroth II resection.

SISUKORD. СОДЕРЖАНИЕ. CONTENTS

Professor Kaljo Villako.....	3
K. Villako, H.-I. Maaroos. Eesti ja Soome gastroenteroloogide teaduskoostöö aastail 1971 - 1988.....	5
J. Lehtola, M. Siurala. Scientific cooperation between Tartu State University and the Finnish team of gastroenterology.....	12
V. Salupere. Kroonilise maohaavandi vähi-eelsuse kontseptsioonist.....	15
В.П. Салупере. О предраковой концепции хронической язвы желудка. Резюме.....	22
V. Salupere. On the conception of the precancerous character of chronic benign gastric ulcer. Summary.....	23
H.-I. Maaroos, P. Sipponen, V. Salupere, M. Kekki, I. M. Samloff, M. Siurala. Progression of atrophic body gastritis in patients with angular or high ulcer. A study based on relationship between histology, serum pepsinogens and length of disease history.....	24
X.-И. Маароос, П. Сиппонен, В. Салупере, М. Кекки, И. Самлофф, М. Сиурала. Сывороточный пепсиноген I и II у больных язвой желудка: взаимосвязь пепсиногенов с хроническим гастритом и продолжительностью заболевания. Резюме.....	36
H.-I. Maaroos, P. Sipponen, V. Salupere, M. Kekki, I. M. Samloff, M. Siurala. Seerumipepsinogeen I ja II maohaavandihaigeil: seosed kroonilise gastriidi ning haiguse kestusega. Resümee.....	37

A. Peetsalu, A. Tamm, M. Härkönen, K. Varris, S.-L. Karonen, T. Väli, K. Villako. Changes of serum pepsinogen I level in patients with peptic ulcer after different gastric operations.....	38
A. Пээтсалу, А. Тамм, М. Хяргонен, К. Варрис, С.-Л. Каронен, Т. Вяли, К. Виллако. Изменения пепсиногена I в сыворотке крови у больных пептической язвой после различных операций. Резюме....	48
A. Peetsalu, A. Tamm, M. Härkönen, K. Varris, I.-L. Karonen, T. Väli, K. Villako. Seerumipepsinogeeni I muutused peptilise haavandiga haigetel peale erinevaid maooperatsioone. Resümee.....	49
S. Niemelä, J. Lehtola, T. Karttunen, A.-L. Karvonen. Association of <i>Campylobacter pylori</i> with gastritis, gastric ulcer and gastric erosions.....	50
С. Ниємеля, Ю. Лехтола, Т. Карттунен, А.-Л. Карвонен. <i>Campylobacter pylori</i> при антральном гастрите, язве желудка и эрозии желудка. Резюме.....	57
S. Niemelä, J. Lehtola, T. Karttunen, A.-L. Karvonen. <i>Campylobacter pylori</i> antumigastriidi, maohaavandi ja -erosioonide korral. Resümee.....	58
Х.-И.Г. Маароос. <i>Campylobacter pylori</i> при хроническом гастрите и язвенной болезни.....	59
H.-I. Maaroos. <i>Campylobacter pylori</i> in chronic gastritis and peptic ulcer. Summary.....	67
H.-I. Maaroos. <i>Campylobacter pylori</i> maohaavandi, kaksteistsõrmikuhaavandi ja kroonilise gastriidi haigetil. Resümee...	68
T. Vorobjova, R. Uibo, H.-I. Maaroos, K. Krohn. Use of monoclonal antibodies IIIC12 in characterization of gastric mucosa.....	69

T. A. Воробьева, Р. М. Уйбо, Х.-И. Г. Маароос, К. Крун. Использование моноклональных антител IIIC12 для характеристики слизистой оболочки желудка. Резюме.....	75
T. Vorobjova, R. Uiibo, H.-I. Maarooos, K. Krohn. Monokloonsete antikehade IIIC12 kasutamine maolimaskesta seisundi hindamisel. Resümee.....	76
O. A. Куртанков. Аутоиммунные реакции у больных раком желудка.....	77
O. Kurtenkov. Autoimmune reactions in patients with gastric carcinoma. Summary.....	85
O. Kurtenkov. Autoimmuunsed reaktsioonid maovähihaigetel. Resümee.....	85
B. Вийрсалу, Р. Оле, А. Тамм. Стоимость стационарного лечения больных раком пищеварительного тракта.....	86
V. Viirsalu, R. Ole, A. Tamm. Cost of hospital treatment of inpatients with cancer of the digestive tract. Summary.....	92
V. Viirsalu, R. Ole, A. Tamm. Haiglaravi maksumusest seedetraktivähihaigetel. Resümee.....	93
M. Isokoski, H. Arola. Dimorphism of the β -galactosidase gene: visions of a framework.....	94
M. Исокоски, Х. Арола. Генетические аспекты гиполактазии. Резюме.....	101
M. Isokoski, H. Arola. Hüpolaktaasia geneetilised aspektid. Resümee.....	102
M. Э. Лембер, А. О. Тамм, К. Я. Рейманд, Х.-И. Г. Маароос. Непереносимость молочного сахара и селективная малабсорбция лактозы в этнической группе сету.....	103
M. Lember, A. Tamm, K. Reimand, H.-I. Maarooos. Milk sugar intolerance and selective lactose malabsorption in the ethnic group of Setu. Summary.....	110

M. Lember, A. Tamm, K. Reimand, H.-I. Maaros. Piimasuhkrutalumatus ja selektiivne laktoosi malabsorptsioon se- tudel. Resümee.....	110
T. Sahi. Epidemiologic aspects of gastro- intestinal diseases with special re- ference to hypolactasia in Skolt Lapps.....	112
T. Сахи. Эпидемиология заболеваний пищева- рительного тракта и гиполактазии у саами. Резюме.....	127
T. Sahi. Seedetraktihaiguste ja hüpolak- taasia epidemioloogiline uurimine Kolta laplastel. Resümee.....	128
R. Tammur. Selektiivse hüpolaktaasia prak- tiline tähtsus eestlastel.....	129
P.X. Таммур. Практическое значение селек- тивной гиполактазии среди эстонцев. Резюме.....	136
R. Tammur. Practical significance of se- lective hypolactasia in Estonians. Summary.....	137
T.Э. Вяли, А.О. Тамм, А.Я.Пэетсалу. Проб- лемы диагностики и профилактики непе- реносимости молока после хирургичес- кого лечения язвенной болезни двенад- цатиперстной кишки.....	138
T. Väli, A. Tamm, A. Peetsalu. The diagnose and prevention of milk intolerance after duodenal ulcer surgery. Summary...	147
T. Väli, A. Tamm, A. Peetsalu. Duodeenumi- haavandi kirurgilise ravi järgse pii- matalumatuse diagnostika ja profülak- tika. Resümee.....	148
U. Siigur, A. Tamm. Väljaheite lenduvad rasvhapped seedetrakti mikrofloora iseloomustajana.....	149

У. Сийгур, А. Тамм. Определение летучих жирных кислот фекалий позволяет выявить изменения в кишечной микрофлоре. Резюме.....	158
U. Siigur, A. Tamm. Faecal volatile fatty acids permit detecting changes and differences in intestinal microflora. Summary.....	159
А.М. Уголев, В.В. Егорова, Н.Н. Иезуитова, А.А. Никитина, Н.М. Тимофеева, Н.Т. Токгаев. Пищеварительные гидролазы в пищеварительных органах.....	160
A. Ugolev, V. Egorova, N. Iezuitova, A. Nikitina, N. Timofeeva, N. Tokgaev. Digestive hydrolases in digestive and non-digestive organs. Summary.....	164
A. Ugolev, V. Jëgorova, N. Iezuitova, A. Nikitina, N. Timofejeva, N. Tokgajev. Seedehüdrolaasid mitmesugustes elundeis. Resümee.....	164
М.А. Виноградова. Целиакия-спру взрослых....	165
M. Vinogradova. Adult celiac disease. Summary.....	176
M. Vinogradova. Tsöliaakia täiskasvanuil. Resümee.....	176
Р.О. Лаботкин. Изменения в показателях гомеостаза печени при тонкокишечных свищах.....	177
R. Labotkin. Changes in hepatic homeostasis due to small intestine fistulas. Summary.....	184
R. Labotkin. Muutused maksa homöostaasis peensoolefistuli puhul. Resümee.....	184
Л.К. Соколов, Н.К. Бивол, Ю.П. Деева, Ю.А. Кандинов. Отдаленные результаты эндоскопического удаления полипов толстой кишки.....	186

L. Sokolov, N. Bivol, J. Dejeva, J. Kandinov. Follow-up results of the endoscopic removal of large bowel polyps. Summary.....	189
L. Sokolov, N. Bivol, J. Dejeva, J. Kandinov. Endoskoopilise polüpektoomia kaugtulemustest. Resümee.....	190
A. Haavel, H. Haavel. Maoresektsoonist.....	191
A.A. Хаавель, Х.А. Хаавель. О резекции желудка. Резюме.....	194
A. Haavel, H. Haavel. Results of stomach resection. Summary.....	195

Ученые записки Тартуского государственного университета.
Выпуск 854.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ.
Труды по медицине.
На разных языках.
Резюме на разных языках.
Тартуский государственный университет.
ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Юдикооли, 18.
Vastutav toimetaja H.-I. Maaroos.
Korrektorid L. Jago, L. Onoprijenko, G. Liiv.
Paljundamisele antud 30.03.1989.
MB 01438.
Formaat 60x90/16.
Kirjutuspaber.
Masinakiri. Rotaprint.
Arvestuspoognaid 12,04.
Trükipoognaid 12,75 + 2 kleebist.
Trükiarv 500.
Tell. nr. 227.
Hind 2 rubl. 40 kop.
TRÜ trükikoda. ENSV 202400 Tartu, Tiigi t. 78.